Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

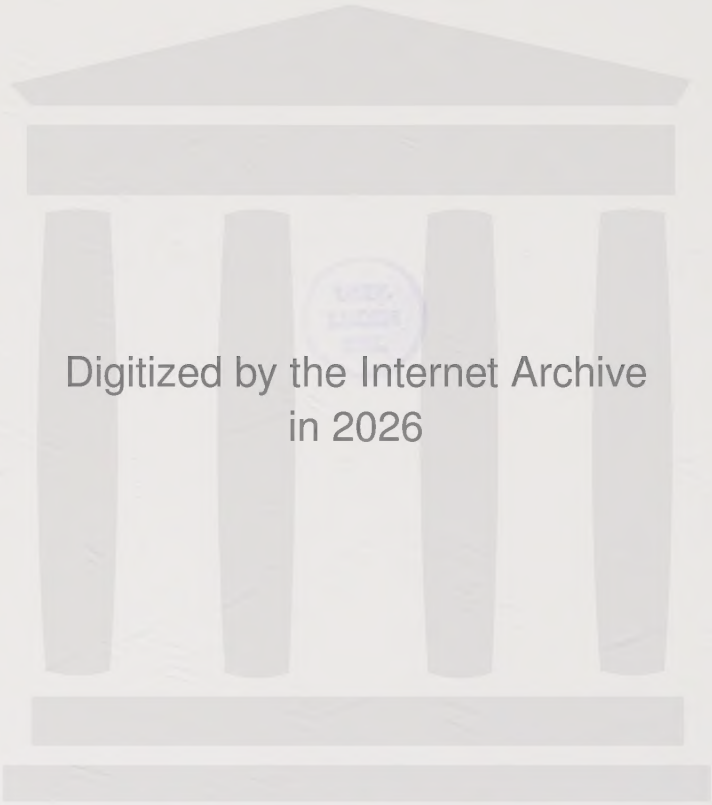
Hämostasiologische Veränderungen unter Enfluran-Anästhesie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERDA KRAUSS
aus Sulz am Eck

1986


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0073

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Hämostasiologische Veränderungen unter Enfluran-Anästhesie

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
GERDA KRAUSS
aus Sulz am Eck

1986

Dekan:	Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Heuser

---

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung und Zielsetzung	1
2.	Beschreibung der zur Anästhesie verwendeten Substanz Enfluran	2
2.1.	Entwicklung	2
2.2.	Pharmakologie, physikalische und chemische Eigenschaften	4
2.3.	Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxizität	7
2.4.	Allgemeine Wirkungsqualitäten, Nebenwirkungen und sonstige Eigenschaften	13
2.5.	Spezielle Wirkung auf Atmung, Herz und Kreislauf	15
2.6.	Spezielle Wirkung auf Leber und Niere	17
3.	Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System	19
3.1.	Blutstillung	19
3.2.	Blutgerinnung	19
3.2.1.	Bildung von Thrombin	24
3.2.2.	Bildung von Fibrin	25
3.3.	Fibrinolyse	26
3.4.	Inhibitoren	28
4.	Beschreibung der analysierten Proteine	32
4.1.	Plasminogen	32
4.2.	Alpha-2-Antiplasmin (= Antiplasmin)	35
4.3.	Alpha-1-Antitrypsin	37
4.4.	Fibronectin	38
4.5.	Faktor XIII (Fibrinstabilisierender Faktor)	40
5.	Patientenauswahl, Material, Methodik	45
5.1.	Patientenauswahl	45
5.2.	Narkoseverfahren	48
5.3.	Abnahme der Blutproben und Untersuchungsmaterial	48

Seite

5.4.	Bestimmungsmethoden	49
5.4.1.	Hämatokrit	49
5.4.2.	Vorbereitung und Vorbehandlung der Blutproben	50
5.4.3.	Plasminogen	50
5.4.4.	Antiplasmin	51
5.4.5.	Fibronectin	52
5.4.6.	Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT)	53
5.4.7.	Gerinnungsfaktor XIII	54
5.4.8.	Statistische Auswertung	54
6.	Ergebnisse	56
6.1.	Hämatokrit und Verdünnungsfaktoren	56
6.2.	Verhalten der untersuchten Parameter	58
6.2.1.	Plasminogen	58
6.2.2.	Antiplasmin	58
6.2.3.	Alpha-1-Antitrypsin	59
6.2.4.	Fibronectin	59
6.2.5.	Faktor XIII	62
7.	Diskussion	66
8.	Zusammenfassung	72
9.	Anhang	74
9.1.	Verwendete Abkürzungen	74
9.2.	Erläuterungen der Tabellen und Abbildungen	75
9.3.	Originalwerte (Tabellen)	77
10.	Literaturverzeichnis	81

1. Einleitung und Zielsetzung

Auf der Suche nach Narkosemitteln, die besser waren als die in den sechziger und frühen siebziger Jahren am häufigsten angewandten Inhalationsnarkotika Halothan und Methoxyfluran, sind zahlreiche neue halogenierte Verbindungen synthetisiert worden, von denen Enfluran (Compound 347, Ethrane^{R}) besonderes klinisches Interesse erlangte (127). Da von verschiedenen Arbeitsgruppen der Verdacht geäußert wurde, daß Halothan hepatotoxisch und Methoxyfluran nephrotoxisch wirkt, war die Entwicklung neuer Substanzen mit günstigeren Eigenschaften gerechtfertigt (51).

Enfluran ist seit 1972 in USA und in Italien kommerziell verfügbar. Nachdem es eine etwa zehnjährige Prüfungsphase durchlaufen hat, wird es in den letzten Jahren zunehmend in der klinischen Praxis eingesetzt (127). Enfluran versprach, die günstigen Eigenschaften von Halothan und Methoxyfluran in sich zu vereinigen (127).

Aufgrund seiner geringen Biotransformation kann man Enfluran als das Inhalationsnarkotikum mit optimalen Eigenschaften und geringen Nebenwirkungen bezeichnen (46).

Enfluran ist heute ein weltweit verbreitetes Anästhetikum und wird in vielen chirurgischen Verfahren als zufriedenstellende Inhalationssubstanz eingesetzt (14).

Die vorliegenden Untersuchungen sollen die Frage beantworten, ob unter einer Enfluran-Anästhesie bei kieferchirurgischen Eingriffen das Blutgerinnungs- bzw. Fibrinolyse-System verändert wird und ob es somit für rekonstruktions- und plastisch-chirurgische Eingriffe als geeignet betrachtet werden kann.

2. Beschreibung der zur Anästhesie verwendeten Substanz Enfluran

2.1. Entwicklung

Enfluran ist das neueste Präparat in einer Reihe halogenierter Inhalationsnarkotika, deren Ära mit der Einführung von Chloroform im Jahre 1847 durch Simpson begann (40). In den darauffolgenden 100 Jahren konnten sich nur drei weitere halogenierte Inhalationsnarkotika durchsetzen: Chloroform, Äthylchlorid und Trichloräthylen (39). Da diese Substanzen viele Nachteile aufwiesen, wurde die Suche nach besseren Inhalationsanästhetika fortgesetzt, denn für ein gutes Inhalationsnarkotikum gelten die folgenden Forderungen:

1) gute Steuerbarkeit

2) minimale Biotransformation

3) möglichst neutrale Wirkung auf das respiratorische und das Zentralnerven-System

4) geringe Toxizität

5) möglichst geringe Beeinflußung des Herz- und Kreislaufsystems (2).

1946 beschäftigte sich Robbins (118) mit fluorierten Kohlenwasserstoffen und fand heraus, daß die anästhetische Potenz und die Aufwachzeit aus der Narkose durch fluorierte Verbindungen mit einem höheren Siedepunkt erhöht werden kann. Durch Hinzufügen von Brom erhöht sich der Sicherheitsfaktor und die anästhetische Potenz. Das Einfügen von mehreren Halogenen in die Verbindung vermindert die Brennbarkeit. Um die anästhetische Fähigkeit zu behalten, mußte wenigstens ein Wasserstoffatom in der Verbindung verbleiben (36).

Das erste fluorhaltige Inhalationsanästhetikum, Fluroxen, wurde dann 1951 von Shukys in den Laboratorien der Ohio Medical Products entwickelt; es handelte sich dabei um einen ungesättigten Äthyl-Vinyl-Äther mit 3 Fluor-Atomen. Obwohl Fluroxen gegenüber Diäthyl-Äther etliche Vorteile hatte, konnte es sich aufgrund seiner Explosionsgefährdung und anderer Nebenwirkungen nicht durchsetzen.

Durch die Einführung von Halothan 1956 und Methoxyfluran 1961 wurde Fluroxen vollends verdrängt. Aber auch diese beiden Verbindungen waren nicht optimal und man suchte nach weiteren und sichereren Inhalationsanästhetika, da der Verdacht geäußert wurde, daß Halothan hepatotoxisch (38) und Methoxyfluran nephrotoxisch (51) wirkt (36).

1963 entwickelte Ross Terell von Ohio Medical Products die halogenierte Flüssigkeit Compound 347, das chemisch 2-chloro-1,1,2-trifluorethyl-difluoromethyl-Äther ist. Dieses neue Inhalationsanästhetikum, jetzt unter dem Handelsname Ethrane^{R} bekannt, wurde zuerst von Krantz (80) 1964 an verschiedene Tierspezies auf seine wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Dabei erwies sich diese nicht-explosive Verbindung als ein gut wirksames Inhalationsnarkotikum, mit dem eine schnelle Narkoseein- und Ausleitung zu erzielen war.

Histologische Untersuchungen der Leber nach wiederholten Enflurannarkosen erbrachten keine pathologischen Veränderungen (51).

Erste klinische Prüfungsergebnisse wurden 1966 von Virtue et al. (142), Botty et al. 1968 (18) sowie von Dobkin 1968/69 (35) mitgeteilt.

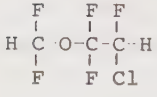
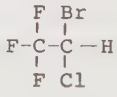
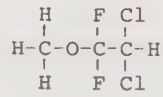
Enfluran wird bei uns von der Firma Deutsche Abott GmbH, Wiesbaden, unter dem Handelsname Ethrane^{R} vertrieben. Es ist seit 1972 in USA und in Italien kommerziell verfügbar und wird jetzt zunehmend in vielen Ländern eingesetzt.

Bis 1977 wurden allein in USA drei Millionen und weltweit ca. zehn Millionen Enfluran-Anästhesien durchgeführt (111).

2.2. Pharmakologie, physikalische und chemische Eigenschaften

Enfluran ist ein gesättigter halogenierter Methyläthyläther mit 5 Fluor-Atomen; es steht chemisch dem Methoxyfluran nahe (127), von dem es sich durch den Austausch von Wasserstoff- und Chlor-Ionen durch Fluor-Ionen unterscheidet. Fluor besitzt selbst keine nennenswerte narkotische Wirkung. Aber wenn dieses Halogen in ein organisches Trägermolekül eingebracht wird, so vermindert sich die Brennbarkeit im Vergleich zur Ausgangsverbindung (51). Dementsprechend sind Mischungen von Enfluran mit Sauerstoff, Luft oder Sauerstoff-Stickoxydul über den gesamten Bereich anästhetischer Konzentrationen bei atmosphärischem Druck und Temperaturen zwischen 21°C und 45°C nicht entflammbar und nicht explosiv (51).

Enfluran ist eine farblose Flüssigkeit mit einem angenehmen ätherischen Geruch, die auch bei Licht- und Sauerstoffeinwirkung sehr stabil ist; ihr braucht deshalb kein chemischer Stabilisator zugesetzt zu werden, im Gegensatz zu Halothan und Methoxyfluran (51, 58, 127).

Enfluran	Halothan	Methoxyfluran
		

Für die Stabilität von Enfluran spricht weiterhin, daß keine Zersetzung eintritt, wenn es 19 Stunden lang bei ca. 40°C durch Natronkalk geleitet wird. Metalle, die in Narkoseapparaten vorkommen können, werden durch dieses Narkotikum nicht angegriffen (51).

Die wichtigsten physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Enfluran sind in nachstehender Tabelle 1 im Vergleich zu Halothan und Methoxyfluran zusammengefaßt. Daraus ist ersichtlich, daß die physikalischen Eigenschaften von Enfluran eher mit denen des Halothan als mit jenen von Methoxyfluran übereinstimmen, obwohl die chemische Verwandtschaft zu Halothan geringer ist.

Besonders auffällig ist, daß der Siedepunkt von Enfluran und Halothan in der gleichen Größenordnung liegt und daß beide Substanzen bei Zimmertemperatur einen relativ hohen Dampfdruck besitzen (51). Für die klinische Anwendung dieser beiden Substanzen ist ein speziell kalibrierter Verdampfer erforderlich (51, 127).

Die narkotische Kraft eines Anästhetikums läßt sich durch seinen MAC-Wert (Minimum Alveolar Concentration) charakterisieren. Diese Zahl ist eng mit dem Öl-Gas-Löslichkeitskoeffizienten des betreffenden Narkosemittels korreliert und repräsentiert im kinetischen Gleichgewicht diejenige minimale alveoläre Konzentration eines Anästhetikums, bei dem 50 % der Probanden auf einen Schmerzreiz nicht mehr mit einer Abwehrbewegung reagieren (127). Für einen erwachsenen Menschen mittleren Alters beträgt der MAC-Wert von Enfluran in Sauerstoff 1,68 Vol. %; in Kombination mit 70 Vol. % Stickoxydul ist er wegen der additiven Wirkung beider Anästhetika auf 0,56 Vol. % reduziert (50, 127).

Unter äquinarkotischen Bedingungen, gemessen an der MAC-Zahl, ist damit Enfluran nur etwa 1/2 mal so stark narkotisch wirksam wie Halothan oder nur 1/10 wie Methoxyfluran (58, 127). Der MAC-Wert läßt aber keine Rückschlüsse auf die narkotische Breite eines Narkotikums zu. Sie wird in der Praxis durch den anästhetischen Index (A. I.), dem Quotienten aus der alveolären Konzentration, die einen Atemstillstand bewirkt, und dem MAC-Wert, charakterisiert. Im Hundeexperiment liegt die A. I. für Enfluran günstiger als für Halo-

than (127). Durch ein weiteres Tierexperiment wurde die günstigere narkotische Breite bei Enfluran bestätigt: nach Eintritt des Atemstillstandes dauerte es unter weiterer kontrollierter Ventilation mit hoher Enfluran-Konzentration noch etwa 15 Minuten, bis ein Herzstillstand eintrat (95, 127).

Tabelle 1: Die wichtigsten physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Enfluran im Vergleich mit Halothan und Methoxyfluran (127)

	Enfluran	Halothan	Methoxyfluran
chemische Bezeichnung	1,1,2-Trifluor-2-chloräthyl-difluormethyläther	1,1,1-Trifluor-2-brom-2-chloräthan	1,1-Difluor-2,2-dichloräthylmethyläther
Molekulargewicht	184,5	197,4	165,0
Siedepunkt (°C), bei 760 Torr	56,5	50,2	104,6
Verdampfungswärme (cal/g)	37,5	35,2	49,0
Dampfdruck (Torr), bei 20°C	174,5	243,5	22,5
Konzentration in gesättigtem Gas (Vol-%) bei 20°C, 760 Torr	23,0	32,0	3,0
Öl-Gas-Löslichkeitskoeffizient, bei 37°C	98,5	224,0	970,0
Blut-Gas-Löslichkeitskoeffizient, bei 37°C	1,91	2,5	13,0
MAC (minimum alveolar concentration) (Vol. %) bei 37°C, in Sauerstoff	1,68	0,77	0,16
Blutkonzentration (mg/100 ml) bei 1xMAC, 37°C, 713 Torr	21,8	14,0	12,7

2.3. Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxizität

Bei der pulmonalen Aufnahme eines Inhalationsnarkotikums ist die Geschwindigkeit von Partialdruckänderungen des Narkotikums im Blut umgekehrt proportional zur Löslichkeit im Blut bzw. den Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten. Da der Partialdruck eines Narkotikums im arteriellen Blut einer der wesentlichsten Faktoren ist, die den Partialdruck im Gehirn und damit die Narkosetiefe bestimmen, ist es klar, daß mit Methoxyfluran entsprechend seinem hohen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten (siehe Tab. 1) nur eine langsame Narkoseeinleitung und mit Halothan, aufgrund seines relativ niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten, eine schnellere Narkoseeinleitung erzielt werden kann (52).

Da Enfluran einen noch niedrigeren Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten hat als Halothan, wird es noch schneller in den Körper aufgenommen (51, 52, 127). Es läßt sich somit eine schnelle Narkoseeinleitung per inhalationem und ein unverzügliches Wiedererwachen aus einer Enfluran-Narkose und bei Bedarf während der Operation eine rasche Veränderung der Narkosetiefe erreichen (127). Vergleichende kinetische Untersuchungen am Menschen bestätigen die rasche Aufnahme und Ausscheidung (139). Nach Untersuchungen von Torri (139) erfolgt die pulmonale Elimination von Enfluran noch etwas schneller als die Aufnahme.

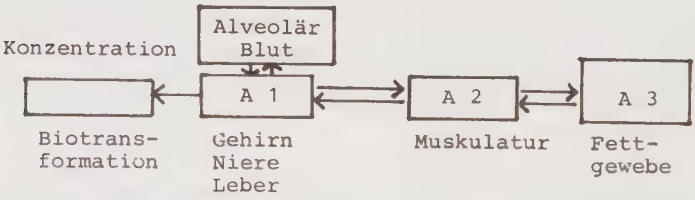
Es zeigt sich, daß das Gleichgewicht zwischen den Enfluran-konzentrationen in der Alveolarluft und in der Inspirationsluft nach 5 Minuten bereits zu 50 % und nach 15 Minuten zu 61 % erreicht ist (139); Enfluran wird in den ersten Minuten schneller aufgenommen als Halothan (51, 139). Die MAC-Konzentration von 1,68 bei Enfluran kann bei einer Konzentration von 3,5 Vol. % im Einatmungsgemisch nach 4 Minuten und bei einem 5 %-Gemisch nach 2 Minuten erreicht werden (50, 139). Unter Zugrundelegung der Tatsache, daß der

MAC-Wert von Enfluran ca. doppelt so hoch ist wie der von Halothan, sollte man eine doppelt so hohe Aufnahme von Enfluran erwarten. Die niedrige Gewebelöslichkeit von Enfluran führt jedoch nur zu einer Mehraufnahme von ca. 60 % (14).

Die Verteilung eines Anästhetikums im Organismus hängt wiederum von seiner Löslichkeit im Gewebe bzw. dem Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten ab. Bei einem hohen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten wird eine große Menge des im arteriellen Blut angebotenen Narkotikums in dem betreffenden Gewebe gelöst; daraus ergibt sich eine langsame Gleichgewichtseinstellung in dem Gewebe, in dem das Narkotikum gut löslich ist und eine schnelle Gleichgewichtseinstellung, wenn die Substanz in einem anderen Gewebe relativ schlecht löslich ist (52).

Die Aufnahme und Verteilung bzw. Rückverteilung und Elimination eines Anästhetikums erfolgen exponentiell und können durch ein 3-Kompartimentenmodell beschrieben werden (Abb. 1) (51, 116):

Abb. 1:



Es wird ein zentrales Kompartiment, bestehend aus Gehirn, Leber und Niere, von zwei peripheren Kompartimenten, nämlich Muskulatur und Fettgewebe unterschieden. Den interkompartimentellen Transfer bestimmen physiologische Parameter wie Herz-Zeit-Volumen, alveoläre Ventilation, Gewebevolumen und Perfusion sowie Löslichkeitswerte des Narkosemittels in Blut und Geweben.

An- und Abflutung der Inhalationsnarkotika erfolgen im zentralen Kompartiment rasch, da die Organe eine geringe Kapazität für Narkotika und einen hohen Anteil der Perfusion am Herz-Zeit-Volumen aufweisen. Hingegen stellt das Fettgewebe ein Reservoir dar, in welchem Inhalationsnarkotika, bedingt durch ihren hohen Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten und ihr großes Verteilungsvolumen, praktisch unbegrenzt lösbar sind, so daß die Gesamtmenge an gelöstem Inhalationsnarkotikum nicht nur von der Konzentration, sondern auch von der Dauer der Einwirkungszeit bestimmt wird. Rückverteilungsprozesse laufen speziell aus diesem Kompartiment langsam ab (116).

Tabelle 2: Verteilungskoeffizienten von halogenierten Inhalationsanästhetika in Blut und Fettgewebe (116, 139)

Narkotikum	Verteilungskoeffizient	
	Blut/Gas	Fett/Blut
Halothan	2,3	60
Methoxyfluran	13,0	38
Enfluran	1,9	39-45

Aufgrund der Untersuchungen von Torri (139) konnten die Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten errechnet werden (Tabelle 2). Es zeigte sich, daß Enfluran ein geringerer Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizient und damit eine geringere Löslichkeit in Geweben zuzuordnen ist als Halothan.

Eine geringere Gewebelöslichkeit beschleunigt die Einstellung des Diffusionsgleichgewichtes im Organismus. Speziell der im Vergleich zu Halothan geringere Fett/Blut-Verteilungskoeffizient besagt die geringere Fettlöslichkeit von Enfluran, was für die postnarkotische Phase bedeutungsvoll ist (51).

Bei der Auswertung der Enfluran-Konzentration in der Ausatmungsluft nach Absetzen des Narkotikums stellte Chase (21) einen dreizeitigen exponentiellen Konzentrationsabfall fest. Daraus konnte er die Halbwertszeiten und die Verteilungsmengen der drei Kompartimente berechnen: 17 % des ausgeatmeten Enfluran stammte aus dem zentralen Kompartiment, mit einer Halbwertszeit von 17,8 Minuten; die Menge aus dem 2. Kompartiment (Muskelgewebe) betrug 41 % mit einer Halbwertszeit von 3,2 Stunden und aus dem 3. Kompartiment (Fettgewebe) stammten 42,2 %. Die Halbwertszeit betrug hier 36,2 Stunden (21, 127).

Der Narkotikumgehalt des Fettgewebes ist für den Stoffwechsel der Inhalationsnarkotika bedeutungsvoll (52). Dieser erfolgt vor allem in der postnarkotischen Phase, denn das im Fett vorhandene Narkotikumdepot gewährleistet nach Absetzen der Substanz, daß diese kontinuierlich für eine gewisse Zeit in geringer Konzentration an die Leber angeboten wird (51). Es konnte festgestellt werden, daß niedrige Konzentrationen von der Leber fast vollständig metabolisiert werden, während hohe Konzentrationen den eigenen Metabolismus hemmen (51, 116).

Die Enfluran-Elimination wurde von Chase et al. (21) untersucht. Sie konnten bei ihren Untersuchungen 85,1 % der absorbierten Enfluranmenge wiederfinden. 82,7 % wurden als unverändertes Enfluran in der Ausatmungsluft und nur 2,4 % als nichtflüchtige fluorhaltige Metabolite im Harn wiedergefunden. 0,5 % der absorbierten Enfluranmenge wurden im Harn in anorganischer Form (F-Ionen) und 1,9 % in Form von organischen Verbindungen ausgeschieden (21, 51). Geringe Mengen von Inhalationsnarkotikum wurden im Anschluß an die Anästhesie im Schweiß und in den Faeces nachgewiesen (20, 21), weitere geringe Verluste erfolgten über die Haut während der Anästhesie (21).

Der Metabolismus von Enfluran ist mit 2,4 % der aufgenommenen Menge erheblich geringer als von Halothan (bis 25 %) oder Methoxyfluran (7 bis 21 %) (20, 70). Dies hängt mit der chemischen Stabilität (bedingt durch den hohen Grad der Fluorierung des Enfluranmoleküls) und dem relativ niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 1,9 zusammen (21, 58).

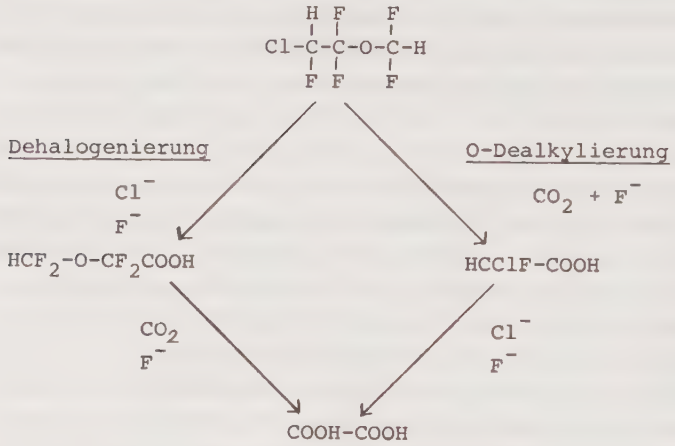
Wegen der niedrigen Metabolisierungsrate vermutet van Dyke (38), daß Enfluran im Gegensatz zu Methoxyfluran (das dehalogeniert und die Ätherbrücke gespalten wird) am C-Atom in ß-Stellung des Äthylanteils nur dehalogeniert und daß die Ätherbindung nicht gespalten wird. Unter Freiwerden von F- und Cl-Ionen könnte Difluormethoxydifluoressigsäure entstehen (38). Entsprechend nimmt der Fluorgehalt im Knochensystem nach Enfluran bei Ratten und Mäusen zu, wie Fiserova Bergerova (45) nachweisen konnte.

Van Dyke (38) schlägt folgende Reaktionsgleichung vor:

$$CF_2—O—CF_2—CFClH \xrightarrow{O_2} CF_2H—O—CF_2—COOH + F^- + Cl^-$$

Loew et al. (87) vermuten jedoch einen Abbau von Enfluran in Analogie zum Abbau von Methoxyfluran, wobei eine Dehalogenierung und eine Ätherspaltung erfolgt (Abb. 2).

Abb. 2: Abbauweg von Enfluran durch Dehalogenierung und Spaltung der Ätherbrücke (nach Loew (87)).



Die Metabolisierung von Enfluran erfolgt, ähnlich wie Halothan, überwiegend in der Leber durch das substratunspezifische NADPH- und O_2-abhängige arzneimittelabbauende Enzymsystem, das in den Membranen des glatten endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle lokalisiert ist (46, 51).

In einer vergleichenden Untersuchung von Enfluran und Halothan stellte Rietbrock (115) fest, daß wiederholte Enfluran- bzw. Halothan-Inhalationen in narkotischen Konzentrationen da mikrosomale Enzymsystem der Rattenleber im Sinne einer Enzyminduktion beeinflussen. Die Veränderungen des Leberfeuchtgewichtes, der Hexobarbitalschlafzeit und der NADPH-Cytochrom-Reduktase-Aktivität sind nach äquinarkotischen Enflurankonzentrationen geringer als nach Halothan (13, 51, 86, 116).

Die im Tierexperiment nachgewiesene Induktion arzneimittelabbauender Enzyme durch Halothan und Enfluran ist auch für den Menschen von erheblicher Bedeutung. In der postoperativen Phase kann sie die Metabolisierung von Antidiabetika,

Antikoagulantien und Antiepileptika beeinflußen. Wenn auch die Enzyminduktion unter Enfluran aufgrund seiner niedrigen Metabolisierungsrate schwächer ist als unter Halothan, sollten diese Gesichtspunkte nach Enfluranästhesie berücksichtigt werden. Allerdings steht der Nachweis einer Enzyminduktion durch Enfluran beim Menschen noch aus (46, 116).

Die Bedeutung des Stoffwechsels der Inhalationsnarkotika besteht darin, daß die Stoffwechselendprodukte oder nicht faßbare Zwischenprodukte für die toxischen Effekte, die durch diese Substanzen ausgelöst werden, verantwortlich sind; auf diese Weise werden der hepatotoxische Effekt von Halothan und die nephrotoxische Wirkung von Methoxyfluran erklärt (38).

Da Enfluran in erheblich geringerem Maße verstoffwechselt wird, sind erheblich geringere toxische Wirkungen auf die Leber und Niere zu erwarten als bei Halothan bzw. Methoxyfluran (51).

Mehrere klinische Studien (18, 33, 35, 36, 42, 46, 58, 84, 142) führten bei insgesamt über 1.800 Patienten biochemische Leberfunktionsanalysen durch und konnten übereinstimmend keine pathologischen Veränderungen feststellen, die auf die Narkosesubstanz zurückzuführen wäre.

2.4. Allgemeine Wirkungsqualitäten, Nebenwirkungen und sonstige Eigenschaften

Enfluran bewirkt ein schnelles und für den Patienten angenehmes Einschlafen (35, 36, 127). Der Wirkungseintritt sowie die postnarkotische Aufwachphase verlaufen kürzer als bei Halothan und Methoxyfluran (10). Die geringe Blutlöslichkeit von Enfluran trägt dazu bei, daß die Narkosetiefe schnell geändert werden kann (14).

Die Entspannung der Kiefer- und Schlundmuskulatur tritt sehr bald ein, so daß frühzeitig ein oropharyngealer Tubus eingesetzt werden kann. Die Intubation kann nötigenfalls auch ohne die Gabe eines Muskelrelaxants durchgeführt werden (127).

Schleimhautreizung, verstärkte Speichel- und Sekretbildung im Respirationstrakt sowie bronchiospastische Reaktionen treten kaum auf (35, 36, 58, 127).

In der postnarkotischen Phase klagen manche Patienten über Übelkeit, Schüttelfrost und Kopfschmerzen (35, 36, 84).

Nach Black (14) bringt Enfluran aufgrund seiner schnellen Elimination, postoperativ nur eine geringe Schmerzerleichterung, weshalb für manche Patienten eine frühere Gabe von Analgetika nötig sein kann. Baumgartner (10) hingegen konnte in Bezug auf die analgetische Eigenschaft keinen Unterschied zu Halothan feststellen. Enfluran hat, wie andere Ätherverbindungen auch, eine ausgeprägte muskelrelaxierende Wirkung. Sie übertrifft unter äquinarkotischen Bedingungen die von Halothan (18, 35, 36, 52, 84, 86, 142). Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien werden in ihrer Wirkung durch Enfluran verstärkt, so daß wesentlich geringere Dosen verabreicht werden müssen (14, 35, 84).

Ein Nachteil von Enfluran besteht darin, daß es bei einzelnen Patienten und sehr tiefer Narkose charakteristische EEG-Veränderungen, Muskelzuckungen und tonisch-klonische Bewegungen hervorruft (18, 36, 42, 84, 86). Diese Symptome sind jedoch reversibel und lassen sich als Zeichen einer Überdosierung werten. In dem Konzentrationsbereich, in dem Enfluran für Kombinationsnarkosen verwendet wird, sind sie nicht zu erwarten (51).

Daß auch Enfluran nicht alle Forderungen eines optimalen Anästhetikums erfüllt und neben früher Genanntem auch die Reflextätigkeit neurovegetativer und endokriner Systeme vermindert, wies Abdulla (1) in seinen Versuchen nach: die Aktivitätssteigerung des sympathoadrenalen und adrenocortikalen Systems, mit der der Organismus auf einen Operationsstreß reagiert, kann auch mit einer Enflurannarkose nicht völlig unterdrückt werden.

2.5. Spezielle Wirkung auf Atmung, Herz und Kreislauf

Enfluran ruft, wie andere halogenierte Inhalationsnarkotika, eine Atemdepression hervor (10, 15, 86), so daß bei längerdauernden Narkosen eine kontrollierte oder assistierte Beatmung durchgeführt werden sollte (10, 51, 84, 86). Dieser hemmende Effekt auf das Atemzentrum ist konzentrationsabhängig und geht der Narkosetiefe parallel (127).

Bei Spontanatmung bleibt die Atemfrequenz im Unterschied zu Halothan und Methoxyfluran, wo sie ansteigt, länger im normalen Bereich oder verlangsamt sich sogar (86), aber es kommt zu einer respiratorischen Azidose (36, 127) aufgrund des kleiner werdenden Atemvolumens und dem gleichzeitig ansteigenden CO_2-Partialdruck im Blut (36, 127).

Rügheimer (123) fand bei lungengesunden Patienten einen Abfall der Compliance mit zunehmender Enflurankonzentration. Die Resistance nahm mit zunehmender Enflurankonzentration zu. Er vermutet, daß die Complianceverminderung, die zwar deutlich, aber erheblich geringer ist als bei Halothan, in erster Linie durch Einwirkung des Narkotikums auf den Antiatelektasefaktor zustande kommt. Die Resistanceerhöhung ist seiner Meinung nach auf die bronchokonstriktorische Wirkung von Enfluran zurückzuführen (123). Diese Veränderungen sind klinisch bei Lungengesunden kaum relevant,

müssen aber bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen berücksichtigt werden (123).

Enfluran hat, wie alle bislang bekannten Inhalationsnarkotika einen dosisabhängigen, reversiblen negativ inotropen Effekt auf den Herzmuskel (11, 95, 132). Die Herzfrequenz wird durch Enfluran bei Konzentrationen bis zu 2 % kaum beeinflußt (2, 36, 42, 86).

Einige Autoren berichten über gelegentlich auftretende Herzrhythmusstörungen, die aber verschwinden, wenn die Konzentration vermindert, die Ventilation oder die arterielle Hypotension verbessert wird (18, 36, 42, 58, 84, 86). Insgesamt wird jedoch die ausgeprägte Stabilität des Herzrhythmus durch Enfluran betont.

Auch Enfluran kann bei hoher Dosierung das Herz gegenüber Katecholaminen sensibilisieren, jedoch in geringerem Ausmaß wie Halothan (18, 74, 95, 142). Intraoperative Injektionen von Adrenalin, z. B. zur Blutstillung, sind während einer Enfluran-Narkose nicht unbedenklich (127).

Besonders während der Einleitung, selten auch im weiteren Verlauf der Narkose, kann der arterielle Blutdruck absinken (18, 35, 36, 86, 95), er kehrt aber meist bei Operationsbeginn (Schmerzreiz) wieder auf den Ausgangswert zurück und verhält sich relativ stabil (58, 64, 127). Der Blutdruckabfall ist dosisabhängig und beruht sowohl auf einer Verminderung des Gesamtgefäßwiderstandes als auch des Herzminutenvolumens (11, 46).

Insgesamt beurteilen die Autoren die Herz-Kreislaufwirkung von Enfluran als günstig (11, 58, 64).

2.6. Spezielle Wirkung auf Leber und Niere

Mehrere klinische Studien über eine fragliche Lebertoxizität zeigen übereinstimmend, daß Enfluran auch nach längerer Exposition beim Menschen keine faßbaren Leberschäden verursacht (10, 14, 18, 28, 35, 46, 58). Bei Messungen der Serum-Transaminasen ergaben sich bei einigen Patienten geringe Veränderungen, die aber vom Normbereich nicht abwichen und sich spätestens nach einigen Tagen wieder auf ihren Ausgangswert einstellten (35, 42, 86).

Auch die Nierenfunktion scheint durch Enfluran nicht beeinflußt zu werden (10, 18, 28, 35).

Die Diurese nimmt weder ab noch zu, es tritt weder eine Änderung der Osmolarität, noch eine ausgeprägte Verschiebung des Gleichgewichts der Elektrolyte auf, die auf das Anästhetikum zurückzuführen wäre (10, 58). Die Bestimmungen von Harnstoff und Kreatinin gaben weder anormale noch ungewöhnliche Werte an (10, 46, 58). Renaler Plasma-Fluß, glomeruläre Filtrationsrate und Kreatininclearance waren wie bei anderen Inhalationsanästhetika reduziert (29, 73).

Die Biotransformation von Enfluran erreicht ihr Maximum in der postoperativen Phase. Die daraus resultierende erhöhte Plasma-Fluorid-Konzentration beträgt maximal 25 µmol/l. Dieser Wert ist unbedenklich, denn nephrotoxische Erscheinungen treten erst bei Konzentrationen über 50 µmol/l Plasma-Fluoridgehalt auf (14, 29).

Da der nephrotoxische Effekt von Methoxyfluran durch Stoffwechselprodukte dieses Narkotikums hervorgerufen wird, ist es nicht verwunderlich, daß Enfluran, aufgrund seiner geringen Metabolisierungsrate die Nierenfunktion nicht schädigt (14, 51).

Histopathologische Untersuchungen an Hunden, die über längere Zeit einer Enflurannarkose ausgesetzt waren, zeigten keine signifikanten Veränderungen an Leber und Niere (18).

3. Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System

3.1. Blutstillung

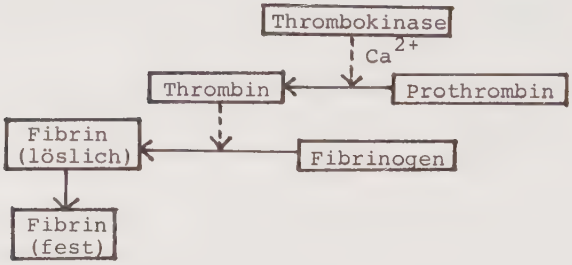
Nach Verletzungen, bei denen es zur Eröffnung von kleinen Blutgefäßen gekommen ist, stoppt die Blutung beim Gesunden nach 1 - 3 Minuten.

Diese vorläufige primäre Hämostase kommt vornehmlich durch Vasokonstriktion und dem mechanischen Verschluß kleiner Gefäße durch einen Thrombozytenpfropf zustande. An den Bindegewebsfasern der Wundränder bleiben Thrombozyten haften. Dieser Kontakt führt zu einer Permeabilitätserhöhung der Plättchenmembran. Serotonin, Katecholamine, ADP, ATP und ein Phospholipid (Plättchenfaktor 3) werden freigesetzt. Die vasokonstriktorischen Substanzen Serotonin und die Katecholamine bewirken eine Gefäßverengung im verletzten Gebiet, unterstützt durch eine lokale Blutdrucksenkung. Durch das freigesetzte ADP wird die Zusammenballung der Thrombozyten verstärkt und so der Gefäßverschluß durch den Thrombozytenpfropf beschleunigt. Nach Abschluß der Thrombozytenpfropfbildung läßt die Vasokonstriktion nach. Inzwischen setzen die Prozesse der eigentlichen Blutgerinnung ein (9, 145).

3.2. Blutgerinnung

Die zur Blutgerinnung führenden Hauptschritte sind schon lange bekannt. Bereits 1915 hat Morawitz das heute noch gültige Grundschema beschrieben (Abb. 3).

Abb. 3: Klassisches Schema der Blutgerinnung nach Morawitz



Blut gerinnt außerhalb des Körpers in wenigen Minuten. Durch Umwandlung des im Plasma gelösten Eiweißkörpers Fibrinogen in den Faserstoff Fibrin, geht es dabei aus dem flüssigen in einen gallertartigen Zustand über. Innerhalb einiger Stunden trennt sich durch Retraktion der Fibrinfäden die gallertige Masse in den roten Blutkuchen und in eine klare Flüssigkeit, das Serum.

Der Plasmaeiweißkörper Prothrombin wird durch Thrombokinase, die, nach früherer Ansicht, beim Zerfall von Thrombozyten entsteht, in Gegenwart von Calcium-Ionen zu Thrombin umgewandelt. Thrombin bewirkt die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Seither ist eine große Zahl von weiteren Gerinnungsfaktoren entdeckt worden (Tabelle 3), die die Thrombokinasefreisetzung zu einem hochkomplizierten Vorgang werden lassen (106, 145).

Man unterscheidet heute zwischen zwei Gerinnungsabläufen, einem endogenen (intrinsic) und einem exogenen (extrinsic) System.

Im sog. 'Extrinsic-System' entsteht die Gewebsthrombokinase innerhalb weniger Sekunden. Die Schlüsselrollen in diesem

System spielen der Faktor VII, ein nachgewiesenes Plasmaprotein, und der Gewebefaktor, ein Lipoprotein, das in allen Körperzellen enthalten ist und durch Zellschädigung frei wird. Faktor VII ist in Abwesenheit des Gewebefaktors immer inaktiv. Ist jedoch der Gewebefaktor und Calcium vorhanden, bildet der Faktor VII mit diesem einen Komplex, der den Faktor X und in geringem Maße auch Faktor IX, proteolytisch aktiviert (77). Dann konnt es zu einer Rückkopplung, indem Faktor Xa wieder Faktor VII aktiviert.

Es wird diskutiert, daß Faktor VII zusätzlich von den Faktoren XIIa und XIa und von Kallikrein aktiviert wird, von denen F. XIIa die aktivste Protease zu sein scheint (77).

Der endogene Gerinnungsvorgang wird durch die 'Kontaktaktivierung' eingeleitet, wobei vier Proteine beteiligt sind: Faktor XII, Faktor XI, Präkallikrein und HMW-Kininogen. Diese vier Proteine bilden einen Komplex an einer anionischen Oberfläche, wie es das freiliegende Subendothel am Ort einer Gefäßverletzung darstellt. Im Komplex aktiviert der nicht aktivierte F. XII das Präkallikrein oder den F. XI durch eine limitierte Proteolyse. HMW-Kininogen ist ein Co-Faktor für den Faktor XII und beschleunigt diese Reaktion. Kallikrein und Faktor XIa können wiederum F. XII unabhängig aktivieren (77).

Damit ist die Gerinnungskaskade gestartet: in Anwesenheit von Calcium-Ionen aktiviert nun Faktor XIa den Faktor IX. Zusammen mit dem Faktor VIIIa, Calcium und Phospholipiden bildet Faktor IXa einen makromolekularen Komplex, der dann anschließend F. X aktiviert (77).

Abb. 4: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade nach Kisiel (77)

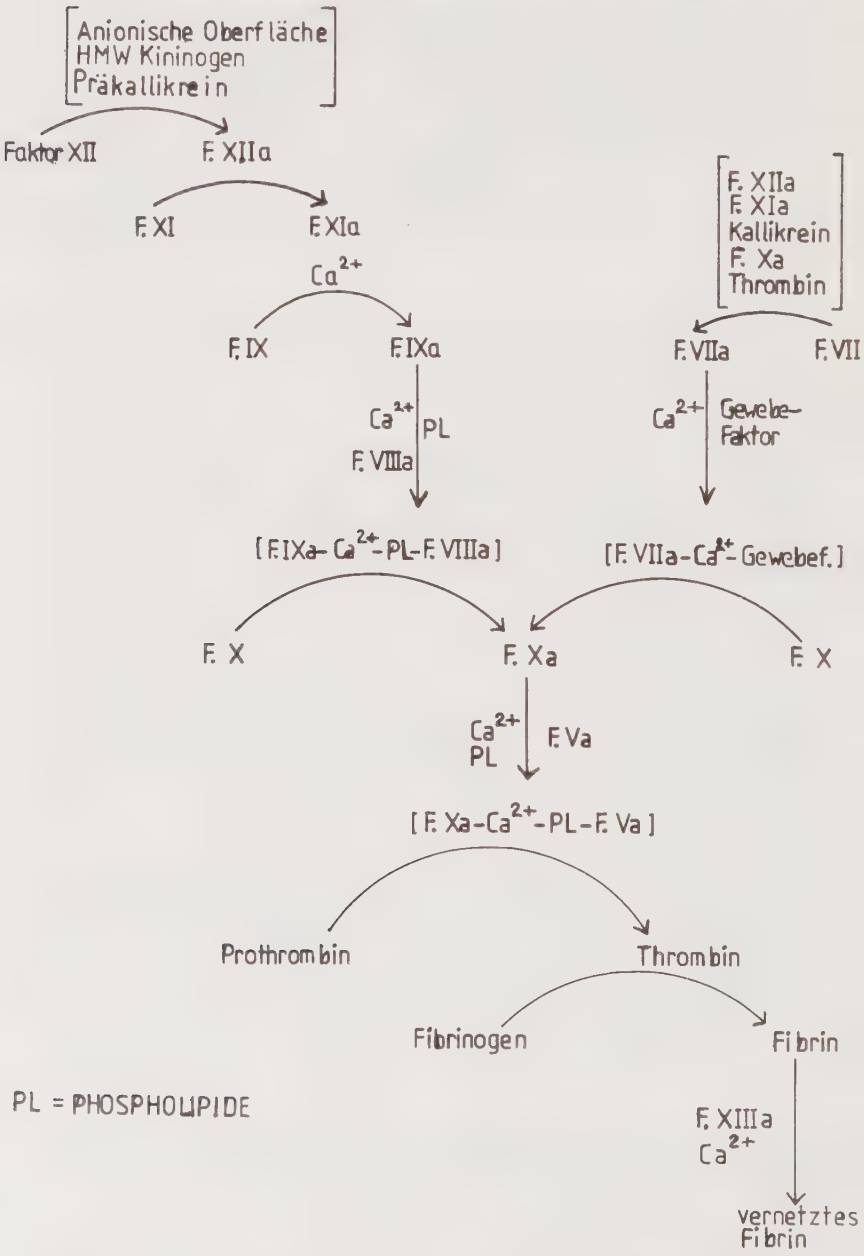


Tabelle 3: Blutgerinnungsfaktoren (aus 145)

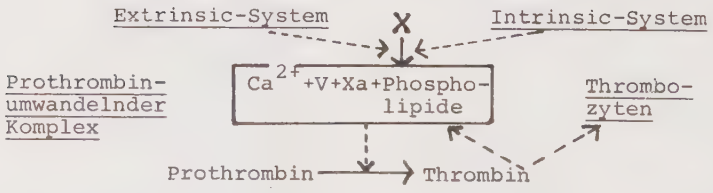
Faktor	Bezeichnung, Synonym	Bildungsort	Eigenschaft, Funktion
I	Fibrinogen	Leber	Lösliches Eiweiß, Vorstufe des Fibrins
II	Prothrombin	Leber	α_2-Globulin, Vorstufe des Thrombins
III	Thrombokinase Thromboplastin	Vorstufen in Plasma, Geweben, Thrombocyten	Endprodukt komplexer Reaktionen zahlreicher Gerinnungsfaktoren des Plasmas mit Phospholipiden aus Geweben (Gewebsthrombokinase) und Thrombocyten (Blutthrombokinase) katalysiert die Umwandlung von F. II in F. IIa
IV	Ca^{++}	-	Notwendig für die Aktivierung bzw. Umwandlung der meisten Gerinnungsfaktoren
V	Proaccelerin, Accelerator-Globulin	vorw. Leber	Lösliches Globulin, beschleunigt die Umwandlung F. II in F. IIa_{f++} durch Thrombin und Ca^{++} aktiviert
(VI)	entfällt, aktivierter F. V		
VII	Proconvertin	Leber	ß-Globulin, beschleunigt Thrombinbildung durch Aktivierung von F. X in Gegenwart von Ca^{++}
VIII	Antihämophiles Globulin	vorw. Leber (Niere, Milz)	ß-Globulin, in der Gerinnungsvorphase wesentlich an der Bildung der Blutthrombokinase beteiligt, durch F. IXa und Ca^{++} aktiviert
IX	Christmas-Faktor	Leber	Kontaktsensible Protease, Funktion ähnlich F. VIII, mit aktivem F. XI und Ca^{++} wirksam
X	Stuart-Prower-Faktor	Leber	Accelerator von F. III durch F. VII, Ca^{++} und F. VIIIa seinerseits aktiviert
XI	Plasmathromboplastin antecedant, PTA	-	Lösliches Globulin, Kontaktsensible Protease, in der Gerinnungsvorphase durch F. XIIa seinerseits aktiviert
XII	Hageman-Faktor	-	Saures Gykoprotein, Protease, kontaktsensibel (d. h. durch Kontakt mit benetzbaren Oberflächen aktiviert)
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor FSF	-	Transpeptidase, festigt in Gegenwart von Ca^{++} Fibrin durch kovalente Bindungen, durch Thrombin aktiviert

3.2.1. Bildung von Thrombin

Der von beiden Gerinnungssystemen aktivierte Faktor X bewirkt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Hierzu bildet F. Xa mit dem F. V, Phospholipiden und Calcium einen Komplex. Der Faktor Xa ist die aktive Protease, während Faktor V die Geschwindigkeit der Thrombinbildung bestimmt. Die Phospholipide müssen in Mizellenform vorliegen und eine negative Oberflächenladung aufweisen, um die Faktoren Xa, V und Prothrombin an ihre Oberfläche zu binden. Faktor Xa spaltet das Prothrombinmolekül. Dabei bleibt das N-terminale Ende des Prothrombins über seine γ-Carboxyl-Calcium-Bindung an der Lipidoberfläche, wodurch weiteren Prothrombinmolekülen die Anhaftung verwehrt wird. Der andere Teil des Prothrombinmoleküls, das aktive Enzym Thrombin, stößt sich von der Lipidoberfläche ab und wird frei für seine Substrate. Die größte Affinität besteht zu Fibrinogen (9). Thrombin aktiviert ferner den fibrinstabilisierenden Faktor XIII, die Faktoren V und VIII und spaltet sein eigenes Proenzym (9, 133).

Bereits Spuren von Thrombin lösen bei den Thrombozyten die Release-Reaction aus, wodurch weitere Phospholipide freigesetzt werden (9).

Abb. 5: Schematische Darstellung der Thrombinbildung und seines Verstärkermechanismus



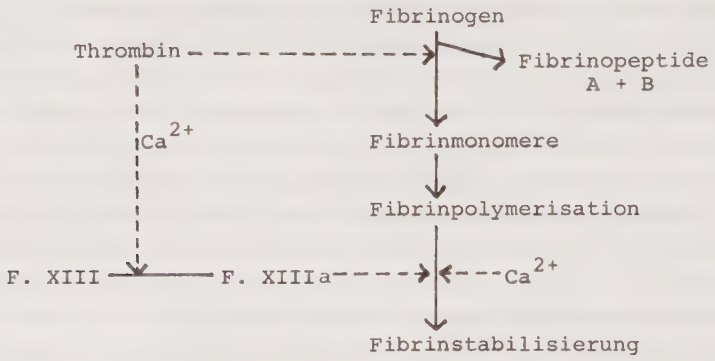
3.2.2. Bildung von Fibrin

Thrombin besitzt die spezifisch proteolytische Eigenschaft, vom Fibrinogenmolekül zwei Peptide abzuspalten, die sog. Fibrinopeptide A und B, die beide vasokonstriktorisch wirken sollen (145). Die nach der Abspaltung verbleibenden Fibrinmonomere lagern sich zunächst unter der Wirkung elektrostatischer Kräfte längsparallel aneinander zu sog. Fibrinpolymeren. Zu dieser Polymerisation bedarf es der Anwesenheit von Fibrinopeptid A, einem Plasmafaktor und von Calcium. Dieses entstandene Gel kann durch Zusatz von wasserstoffbrücken-lösenden Reagentien (z. B. Harnstoff) wieder verflüssigt werden. Zur Stabilisierung des Fibrinnetzes ist Faktor XIII notwendig. Dieser fibrinstabilisierende Faktor wird durch Thrombin in Gegenwart von Calcium aktiviert. Dadurch entstehen zwischen den Fibrinmonomeren kovalente Bindungen, die den Fibrinfäden ihre endgültigen physikochemischen Eigenschaften verleihen (9, 145).

In diesem Stadium ist die mechanische Struktur des zunächst noch lockeren Maschenwerkes aus Fibrinfäden, das Zellen und Thrombozyten in großer Zahl gefangenhält, noch nicht endgültig.

Über einen noch nicht genau geklärten Vorgang bewirken die Thrombozyten mit Hilfe des dabei freigesetzten Retraktionsfaktors Retractozym, ein dichtes Zusammenrücken der Fibrinfäden. Es kommt zur Verkleinerung des Gerinnsels, zur Retraktion, wodurch es an mechanischer Festigkeit gewinnt. Die Wundränder werden zusammengezogen. Auf diese Weise sind für das Einsprossen von Bindegewebszellen günstigere Bedingungen geschaffen (145).

Abb. 6: Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung



3.3. Fibrinolyse

Dem beschriebenen komplexen Prozeß der Blutgerinnung steht ein ähnlich ablaufender Vorgang gegenüber, der zur Auflösung von Fibringerinnseln führt. Man nimmt heute an, daß ständig eine gewisse Menge von Fibrinogen zu Fibrin umgewandelt wird. Im funktionellen Gleichgewicht hält jedoch dieser Fibrinbildung ein ebenfalls ständig ablaufender fibrinolytischer Prozeß die Waage. Erst nach zusätzlicher Aktivierung des Gerinnungssystems durch Verletzungen überwiegt dann am Ort der Verletzung zunächst die Fibrinbildung und es kommt zur lokalisierten manifesten Gerinnung (145).

Unter den Globulinen der Plasmaeiweißkörper befindet sich das Plasminogen. Dieser Stoff kann, ähnlich wie das Prothrombin, durch Gewebe- oder Blutfaktoren analog dem Extrinsic- und Intrinsic-System bei der Blutgerinnung in seine aktive Form, zu Plasmin, umgewandelt werden.

Die aus dem Gewebe stammenden Plasminogenaktivatoren (Extrinsic-Plasminogen-Aktivatoren oder Gewebsfibrinolysekinasen) sind an feste Gewebsproteine gebunden und werden erst bei Zellschädigung freigesetzt. Eine wichtige Eigenschaft dieser Extrinsic-Plasminogen-Aktivatoren ist ihre hohe Affinität zu Fibrin. Es wurde beobachtet, daß sich in Anwesenheit von Fibrin die Aktivationsrate von Plasminogen durch den Gewebs-Plasminogen-Aktivator erhöht, indem die Affinität von Plasmin zu dem an Fibrin gebundenen Gewebs-Plasminogen-Aktivator zunimmt (85).

Diese Gewebsfibrinolysekinasen können Plasminogen direkt zu Plasmin umwandeln (145).

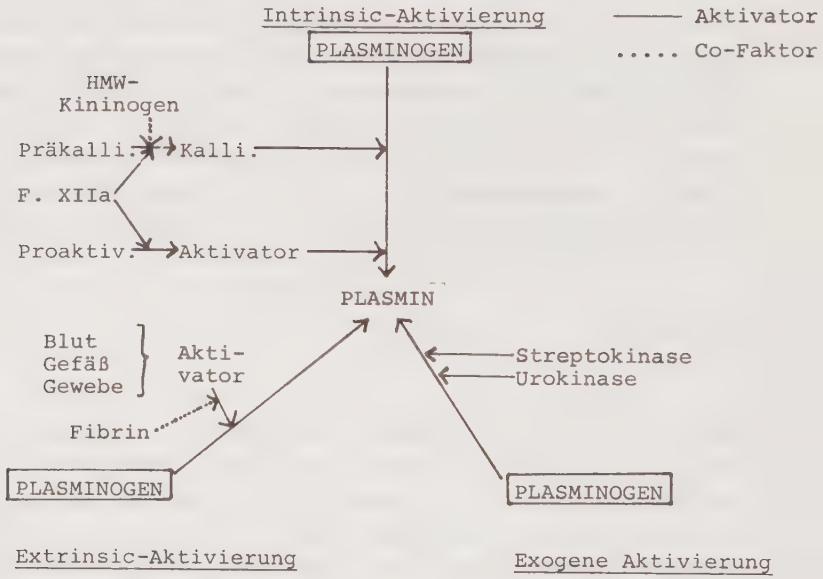
Die Blutaktivatoren hingegen bedürfen zu ihrer Wirksamkeit sog. Proaktivatoren, Präkallikrein, HMW-Kininogen und vermutlich Faktor XIa, aus denen unter Einwirkung von Faktor XIIa der Aktivator gebildet wird, der seinerseits wiederum das Proferment Plasminogen in die Protease Plasmin überführt (25, 106, 149).

Außerdem gibt es noch einen dritten, exogenen Weg zur Plasminogenaktivierung über die aktivierenden Substanzen Streptokinase und Urokinase, die zum therapeutischen Zwecke eingesetzt werden (85).

Plasmin löst das Fibrin der Blutgerinnsel auf. Diese Protease, die besondere Affinität zu Fibrin besitzt, spaltet hydrolytisch lösliche Peptide von diesem ab. Eines dieser dabei entstehenden Peptide hat eine die Fibrinpolymerisation hemmende und die Plasmathrombinzeit verlängernde Wirkung und wird als Antithrombin VI bezeichnet (112).

Außerdem hat Plasmin selbst als Protease eine nicht nur gegen Fibrin gerichtete Substratspezifität, sondern greift auch Fibrinogen, Faktor V, Faktor VIII, Faktor XII und

Abb. 7: Schematische Darstellung der Plasminogenaktivierung (85)



Prothrombin an. Daher bewirkt es nicht nur die Auflösung von Thromben, sondern auch eine Verminderung der Blutgerinnungsfähigkeit; es herrscht also eine enge Wechselbeziehung zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse (145).

3.4. Inhibitoren

Das hämostatische Gleichgewicht wird nicht nur durch die schon erwähnten Aktivatoren, sondern außerdem durch Inhibitoren sowohl der Gerinnung als auch der Fibrinolyse reguliert. Die Kontrolle dieser Vorgänge wird durch 7 nachgewiesene Inhibitoren, die etwa 10 % der gesamten Plasmaproteine ausmachen, bewirkt (Tabelle 4) (140).

Tabelle 4: Eigenschaften der Plasmaproteinase-Inhibitoren

Name	Konzentration mg/100 ml	Molekulargewicht
Alpha-1-Proteinase-Inhibitor (=α_1-Antitrypsin)	130	52.000
Alpha-1-Antichymotrypsin	35	58.000
Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor	50	160.000
Antithrombin III	29	65.000
C-1-Inhibitor	17	95.000
Alpha-2-Antiplasmin	6	67.000
Alpha-2-Makroglobulin	250	725.000

Von diesen Proteinen sind hauptsächlich vier, Alpha-2-Antiplasmin, Alpha-2-Makroglobulin, Antithrombin III und C-1-Esterase-Inhibitor an der Kontrolle von Gerinnungs- und Fibrinolysevorgängen beteiligt. Die restlichen, Alpha-1-Antitrypsin, Alpha-1-Antichymotrypsin und Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor sind nach Travis (140) nur in geringem Maße oder überhaupt nicht an der Enzymaktivierung dieser Vorgänge beteiligt (140).

Die größte inhibitorische Bedeutung bei der Blutgerinnung hat das Antithrombin III. Dieses Protein kann sowohl Thrombin als auch Faktor Xa inaktivieren; desweiteren die Faktoren XIIa, XIa, IXa und Plasmin, diese jedoch in geringem Maße.

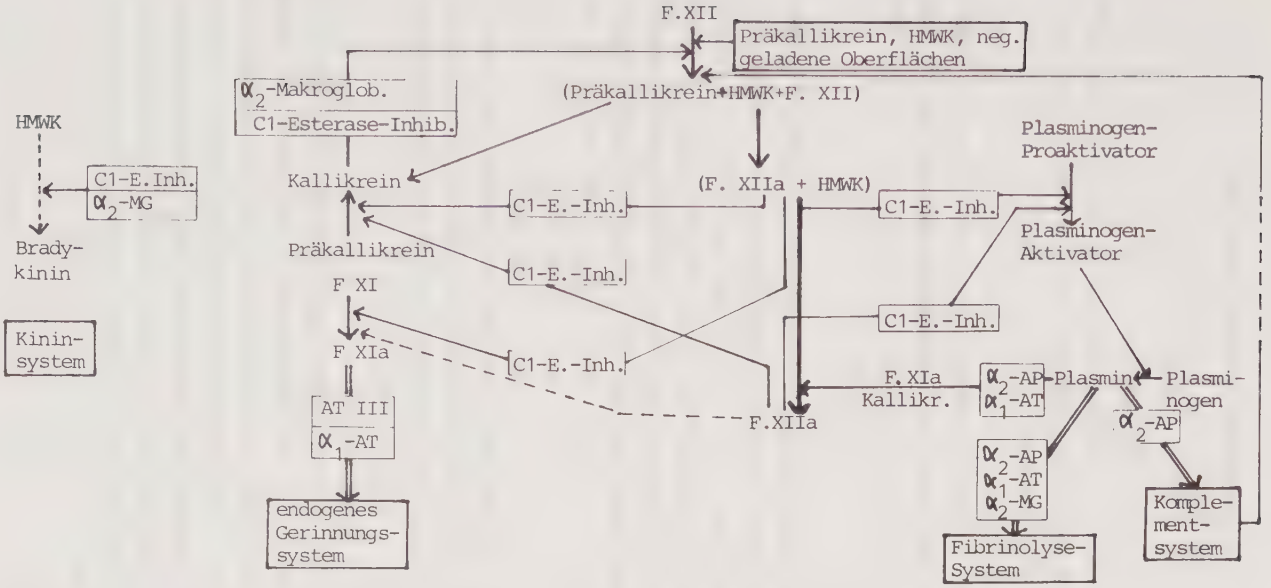
In Abwesenheit von Heparin verläuft diese Inaktivierung nur mäßig. Ist aber Heparin anwesend, bildet Antiplasmin III mit diesem einen Komplex. Dadurch wird die Antithrombin III-Wirkung konzentrationsabhängig verstärkt und beschleunigt (9, 133, 140).

Über den C-1-Esterase-Inhibitor ist erst seit kurzem bekannt, daß er Plasmakallikrein, die Gerinnungsfaktoren XIIa und XIa und in geringem Maße auch Plasmin inaktiviert (60). Er reguliert somit den Start der Gerinnungskaskade und der Hagemann-Faktor-abhängigen Fibrinolyse. Aufgrund der starken Reaktion des C-1-Inaktivators mit Kallikrein nimmt man an, daß er der Hauptinhibitor für dieses Enzym ist (140).

Alpha-2-Antiplasmin ist der physiologisch bedeutendste Inhibitor der Fibrinolyse. Dieses Protein reagiert spezifisch mit Plasmin. Freies Plasmin wird von α_2-Antiplasmin sofort inaktiviert, an Fibrin gebundenes hingegen wesentlich langsamer (25). Hinzu kommt, daß die Menge an Antiplasminen im Blut das maximal aktivierbare Plasmin um das 30-fache überwiegt (9).

Die Rolle des Alpha-2-Makroglobulins ist noch nicht ganz geklärt. Verglichen mit Alpha-2-Antiplasmin spielt es als Fibrinolyseinhibitor nur eine untergeordnete Rolle. Es inaktiviert Thrombin, jedoch in geringerem Maße als Antithrombin III. Desweiteren hat Alpha-2-Makroglobulin eine Kontrollfunktion im Kallikrein-System während der Blutgerinnung. Es wird angenommen, daß Alpha-2-Makroglobulin ein Reserve-Inhibitor darstellt, für den Fall, daß sich die Konzentrationen der anderen Kontrollproteine im Plasma erniedrigt (107).

Alpha-1-Antitrypsin ist, trotz seiner hohen Plasma-Konzentration, nach neueren Untersuchungen kein bedeutender Inhibitor im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System. Zwar kann er Thrombin und Plasmin inaktivieren, dies aber nur sehr verzögert (140).



HMWK = High molecular weight kininogen
α_2-AP = α_2-Antiplasmin
α_1-AT = α_1-Antitrypsin
C1-E.-Inh. = C1-Esterase-Inhibitor
α_2-MG = α_2-Makroglobulin
AT III = Antithrombin III

Abb. 8: Schematische Darstellung der Interaktion des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kallikrein-Kininsystems mit Einbeziehung der physiologischen Inhibitoren (aus: Matthias F. R. (93) und Gallimore, M. J. (48)

4. Beschreibung der analysierten Proteine

4.1. Plasminogen

Plasminogen spielt eine Schlüsselrolle im fibrinolytischen System. Es ist das Proenzym des fibrinolytischen Enzyms Plasmin.

Das Plasminogenmolekül besteht aus einer einfachen Glykoproteinkette und kommt im Plasma in einer relativ konstanten Konzentration von etwa 0,2 mg/ml und in vielen Geweben vor (85, 143).

Man kann zwei verschiedene Formen von Plasminogen unterscheiden. Die eine, von der man annimmt, daß sie das native Plasminogen ist, hat eine Glutaminsäure als NH_2-terminale Aminosäure, während die andere Form, die durch partielle Proteolyse daraus entsteht, hat Lysin an dieser Stelle. Beide Typen, die Glu- bzw. Lys-Plasminogen genannt werden, können durch Aktivierung zu Plasmin umgeformt werden (23, 143).

Während Glu-Plasminogen ein Molekulargewicht von über 90.000 hat, wird Lys-Plasminogen ein Molekulargewicht von nur ca. 85.000 und auch eine kürzere Halbwertszeit zugeschrieben (24).

In Anwesenheit von Plasminogen-Aktivatoren wird Lys-Plasminogen durch Spaltung einer einfachen Peptidbindung zu Plasmin umgeformt. Das entstandene zweikettige Plasminmolekül besteht aus einer schweren oder A-Kette mit dem NH_2-terminalen Teil des Plasminogens und einer leichten oder B-Kette, die den C-terminalen Teil und das aktive Zentrum enthält (85, 119). Die beiden Ketten werden über Disulfidbindungen verknüpft (119).

Die Bildung von Plasmin aus Glu-Plasminogen benötigt zwei Schritte. Zuerst bildet sich durch Abspaltung von NH_2-terminalen Peptiden Lys-Plasminogen und in einem zweiten Schritt wird durch Spaltung der Arg 561-Val 562-Bindung Plasmin gebildet.

Lys-Plasminogen ist also ein Intermediärprodukt bei der Umwandlung von Glu-Plasminogen zu Plasmin und unterscheidet sich in manchen Eigenschaften vom nativen Glu-Plasminogen. Das Intermediärplasminogen reagiert empfindlicher auf Aktivatoren (143).

Es herrschen noch einige Unsicherheiten darüber, welche Enzyme an der proteolytischen Reaktion, die zur Bildung von Plasmin führt, teilhaben.

Die Abspaltung der NH_2-terminalen Peptide am Glu-Plasminogenmolekül wird wahrscheinlich durch Plasmin bewirkt, was bedeutet, daß Plasmin die Aktivierung des Plasminogen über einen Rückkopplungsmechanismus stimuliert (143, 148).

Plasminogen-Aktivatoren werden in den meisten menschlichen Geweben und Flüssigkeiten gefunden und auch von Bakterien produziert (30, 119). Über die Herkunft der physiologischen Plasmaaktivatoren ist bisher wenig bekannt.

Die Plasminogenaktivierung kann auf drei verschiedenen Wegen geschehen (27). Einem intrinsic oder endogenen Weg, bei dem alle beteiligten Komponenten in inaktiver Vorstufe im Blut vorhanden sind, einem exogenen Weg, wozu die aktivierenden Substanzen Streptokinase oder Urokinase zu therapeutischen Zwecken in den Körper infundiert werden müssen, und über ein extrinsic-System. Hier werden die Aktivatoren aus dem Gewebe oder der Gefäßwand durch verschiedene Auslöser freigesetzt. Alle Plasminogenaktivatoren, die bisher bekannt sind, reagieren durch Hydrolyse der Arg 560-Val 561-Peptidbindung am Plasminogen (85).

Die Plasminogenaktivatoren, die im Blut gefunden werden, sind meistens aus den Gefäßen freigesetzte Aktivatoren. Diese Blut-Gefäß-Gewebe-Aktivatortypen werden zum Extrinsic-Plasminogen-Aktivator zusammengefaßt (85).

Der Regulationsmechanismus für die Freisetzung von Plasminogenaktivatoren aus den Endothelzellen steht vermutlich unter neurohormonaler Kontrolle (85).

Viele vasoaktive Substanzen wie Adrenalin, Nikotinsäure, Histamin und Vasopressin erhöhen die fibrinolytische Aktivität im Blut, indem sie die Aktivatorfreisetzung verstärken (85).

Die Aktivierung von Plasminogen über das endogene System ist noch nicht endgültig geklärt (30). Es wird berichtet, daß der Hagemann-Faktor (F. XII) mit Kaolin und F. XII-Fragmente allein Plasminogen direkt aktivieren können; auch Kallikrein und Faktor XIa sind direkte Aktivatoren (119). Dies verdeutlicht die enge Beziehung zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse (143).

Eine wichtige Eigenschaft der Plasminogen-Aktivatoren aus dem Blut, dem Endothel und aus dem Gewebe ist ihre hohe Affinität zu Fibrin (85). Die Aktivierung von Plasminogen wird durch Fibrin erhöht, da die Affinität von Plasminogen zu den Plasminogen-Aktivatoren zunimmt, wenn diese an Fibrin gebunden sind (71).

Plasminogen besitzt Strukturen, Lysin-Bindungsstellen genannt, die die Wechselwirkung mit Fibrin vermitteln. Wenn sich Fibrin intravaskulär bildet, wird ein kleiner Anteil des Plasminogens über seine Lysin-Bindungsstellen fixiert. Der im Blut vorhandene oder ausgeschüttete Plasminogen-Aktivator wird fest an das Fibrin adsorbiert und aktiviert das gebundene Plasminogen auf der Fibrinoberfläche. Das gebildete Plasmin, das vorübergehend am Fibrinkomplex sowohl

über seine Lysin-Bindungsstelle als auch über das aktive Zentrum gebunden bleibt, wird nur langsam durch Antiplasmin inaktiviert, während freies Plasmin sofort und irreversibel neutralisiert wird (30, 85).

Der Hauptsyntheseort von Plasminogen ist nicht bekannt. Da bei Leberzirrhose erniedrigte Plasminogen-Werte festgestellt wurden, wird die Leber als möglicher Syntheseort angenommen (31).

Barnhart (8) fand in seinen Versuchen eine Lokalisation von Plasminogen in den eosinophilen Granulozyten im Knochenmark. Außerdem soll Plasminogen auch in den Nieren synthetisiert werden (66).

Verminderte Plasminogenspiegel treten bei Hyperfibrinolyse, bei einer Verbrauchskoagulopathie und bei der Therapie mit Urokinase und Streptokinase auf. Ursache für erhöhte Plasminogenspiegel können u. a. Diabetes mellitus und Karzinome sein (12).

4.2. Alpha-2-Antiplasmin (= Antiplasmin)

Erst 1976 wurde dieser Protease-Inhibitor, der die durch Plasminogen-Aktivatoren induzierte Fibrinolyse hemmt, im menschlichen Plasma entdeckt (98, 146).

Antiplasmin ist ein α_2-Glykoprotein, das aus einer Polypeptidkette mit einem Molekulargewicht von etwa 70.000 besteht. Sein Kohlenhydratanteil beträgt ca. 14 % (146). Die Konzentration dieses Inhibitors im Plasma liegt bei 6,1 $\pm$ 0,88 mg/100 ml (98). Antiplasmin wird als der physiologisch wichtigste Inhibitor für Plasmin betrachtet (59).

Seine Reaktion mit Plasmin verläuft sehr schnell. Antiplasmin bildet mit der B-Kette des Plasminmoleküls, die das aktive Zentrum enthält, einen stabilen 1 : 1-Komplex, der frei ist von Protease- oder Esterase-Aktivität (75, 98). Erst nach Sättigung von Antiplasmin wird ein Überschuß an Plasmin langsam durch Alpha-2-Makroglobulin neutralisiert (6, 61).

Die Affinität zwischen Plasminogen und Antiplasmin ist von großer physiologischer Bedeutung. In Anwesenheit von Plasmin wird die native Form von Plasminogen (Glu-Plasminogen) in die niedrigere Form zu Lys-Plasminogen umgewandelt. Diese Lys-Form des Plasminogen bindet sich an Fibrinogen.

Aoki (6) fand heraus, daß die Bindung von Lys-Plasminogen zu Fibrin durch Antiplasmin gehemmt wird, da Antiplasmin mit Lys-Plasminogen einen schwach gebundenen Komplex bildet. Sakata (126) berichtet 1980, daß sich Antiplasmin in Anwesenheit des aktivierten Faktor XIII während des Gerinnungsvorganges mit Fibrin vernetzt und über kovalente Bindungen in das Fibringerinnsel eingebaut wird. Diese Verbindung führt zu einer erhöhten Stabilität des Fibrins gegenüber fibrinolytischer Enzyme, insbesondere Plasminogen-Aktivatoren (126).

Obwohl die Hauptfunktion des Antiplasmin in seiner fibrinolyse-inhibitorischen Eigenschaft liegt, hemmt es, in vitro, auch die Gerinnungsaktivatoren von Plasma-Kallikrein, Faktor XI und Thrombin. Außerdem stellt Antiplasmin ein progressiver Inhibitor für Urokinase, Trypsin und für Faktor Xa dar (125).

Die Bedeutung des Antiplasmin als Regulator des fibrinolytischen Enzymsystems wurde deutlich, als man Fälle mit einem angeborenen Mangel an diesem Inhibitor entdeckte. Die klinischen Manifestationen zeigten sich in schweren Blutungsneigungen und Hämarthrose nach Traumen, bedingt durch eine überhöhte Fibrinolyse (78, 97).

Die Antiplasmin-Konzentration ist bei Leberzirrhose, intravaskulärer Gerinnung und während einer Thrombosebehandlung erniedrigt (26, 59, 75).

4.3. Alpha-1-Antitrypsin

Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT) ist ein Glykoprotein des menschlichen Serums mit einem Molekulargewicht von 40 - 50.000. Der Syntheseort ist vermutlich die Leber (129). Obwohl es die höchste Konzentration (200 - 250 mg/100 ml) aller Proteaseinhibitoren im Blut besitzt, ist es, neueren Untersuchungen zufolge, im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System von untergeordneter Bedeutung (59, 140). α_1-Antitrypsin kann zwar Thrombin hemmen, aber nur in geringem Ausmaß (49). Er ist aber der Hauptinhibitor für Trypsin im Plasma und inaktiviert außerdem Chymotrypsin, Elastase, einige leukozytäre Proteasen, Faktor XIa und in einer relativ langsamen Reaktion auch Plasmin (49, 59, 63, 117).

Der α_1-Antitrypsin-Spiegel im Serum ist unter bestimmten physiologischen und pathologischen Bedingungen erhöht. Während der Schwangerschaft, einer bakteriellen Infektion und nach intravenöser Injektion von Typhus-Vaccinen ist die α_1-Antitrypsin-Konzentration fast verdoppelt (81). Es war schon seit langem bekannt, daß die Trypsin-Inhibitor-Aktivität bei Entzündungen und in der Schwangerschaft stark erhöht ist, aber erst vor kurzem fand man heraus, daß die erhöhte α_1-Antitrypsin-Konzentration dafür verantwortlich ist (5, 81).

Die genaue physiologische Funktion des α_1-Antitrypsin ist noch unbekannt. Wahrscheinlich ist aber die Hemmung von proteolytischen Enzymen aus Leukozyten von Bedeutung (81). Kueppers (81) vermutet, daß die bei einem Entzündungsvorgang aus dem Blutstrom austretenden Granulozyten am Ort

der Entzündung ihre Enzyme freigeben und daß dabei α_1-AT eine wichtige inhibitorische Funktion erfüllt. Die Aktivität gegen Thrombin und Plasmin deutet darauf hin, daß α_1-AT an der Bildung und Auflösung von Fibrin beteiligt ist; seine genaue Rolle dabei ist noch unbekannt (81).

Über die Wechselwirkungen von α_1-AT mit Kallikrein gibt es in der Literatur widersprüchliche Resultate. Während Fritz (47) über eine inhibitorische Wirkung von α_1-Antitrypsin gegenüber Kallikrein berichtet, widerlegt Habal (56) 1976 diese Ergebnisse.

Ein genetisch bedingter α_1-Antitrypsin-Mangel bedeutet ein erhöhtes Risiko für eine Erkrankung an Lungenemphysem (65, 114).

4.4. Fibronectin

Fibronectin ist ein hochmolekularer Eiweißkörper (Molekulargewicht ca. 450.000), der im perizellulären Bereich von Fibroblasten und anderen adhärenten Zellen, aber auch sonst im Bindegewebe in Form dünner Fibrillen auftritt.

Er ist aus zwei sehr ähnlichen Untereinheiten (Molekulargewicht 230.000 bzw. 220.000) aufgebaut, die über Disulfidbindungen verbunden sind (68).

Eine lösliche Form, die mit dem Oberflächenprotein der Zellen immunologisch identisch und chemisch zumindest sehr ähnlich ist, kommt im Blutplasma in einer Konzentration von ca. 0,3 mg/ml und in anderen Körperflüssigkeiten vor (68, 102).

Seine Konzentration im Plasma steigt im Laufe des Alters an und ist individuell sehr verschieden (44, 137).

Fibronectin ist an mehreren physiologischen Prozessen beteiligt. Es besitzt Affinität zu Zelloberflächen und verschiedenen Matrixsubstanzen wie Fibrin und Kollagen und vermittelt dadurch das Anhaften von Zellen an diese Substrate. Zusätzlich werden noch andere Komponenten des hämostatischen und fibrinolytischen Systems beeinflußt: Fibronectin ist ein Substrat für Thrombin, Plasmin und für Faktor XIIIa und erhöht die Aktivierung von Plasminogen durch Urokinase (100, 102, 104).

Außerdem wird Fibronectin in Thrombozyten gefunden, wodurch die Adhäsion der Plättchen zu Kollagen und künstlichen Oberflächen vermittelt wird (103).

Der Fibronectinspiegel ist im Serum um 20 - 50 % niedriger als im Plasma. Dieser Verlust kommt dadurch zustande, daß während der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, Fibronectin durch eine kovalente Vernetzung mit Fibrin in das Blutgerinnsel eingeschlossen wird. Diese Reaktion wird durch den aktivierten Faktor XIII katalysiert (22, 68, 102).

Das einzige andere Plasmaprotein, das in Abhängigkeit von Calcium-Ionen und F. XIIIa in das Gerinnsel eingeschlossen wird, ist Antiplasmin. Für die Zusammensetzung des Thrombus ergibt sich somit: 94,9 % Fibrin, 4,4 % Fibronectin und 0,7 % Antiplasmin (104).

Durch den Einschluß von Fibronectin in das Gerinnsel wird die Anhaftung und Einsproßung der Fibroblasten erhöht, so daß eine ungestörte Wundheilung ablaufen kann. Die Bedeutung der Fibronectininkorporation in den Thrombus wird bei Patienten mit Faktor XIII-Mangel klar, da diese alle eine gestörte Wundheilung aufweisen (22, 37). Auch die Anhaftung anderer Zellen an das Fibrin-Fibronectin-Netz ist für die Wundheilung wichtig. So wird die Adhäsion von Thrombozyten zu Thrombin und Kollagen durch Fibronectin, das an der Plättchenoberfläche gebunden ist, unterstützt (22).

Fibronectin wirkt außerdem als Opsonin für die Phagozytose gelatinehaltiger Verbindungen und erkennt auch manche Bakterienoberflächen (z. B. Staphylococcus aureus) (68). Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, daß Fibronectin als Opsonin bei der Clearance von Fibrin- und Kollagenspaltprodukten eine wichtige Rolle spielt (22, 104). Es ist vermutlich wichtig für die Ausschleusung von löslichem Fibrin aus dem Blutkreislauf durch das retikuloendotheliale System (68). Kaplan (76) konnte nachweisen, daß Fibronectin die Löslichkeit der Fibrinmonomere erhöht, was beweist, daß ihm eine antithrombotische Wirkung zugeschrieben werden kann.

Der Hauptsyntheseort von Fibronectin ist noch unbekannt (108) Fibronectin-Produktion wurde bisher bei Endothelzellen, Fibroblasten und auch bei Hepatozyten beobachtet (72, 92, 108).

Erniedrigte Plasma-Fibronectin-Konzentrationen treten bei Patienten mit schwerer disseminierter intravaskulärer Gerinnung, bei Sepsis, nach Traumen und großen Operationen auf (43, 105, 137) und verursacht eine Hemmung des retikuloendothelialen Systems (124).

Ein erniedrigter Fibronectinspiegel geht streng einher mit verminderten Plasminogen-, Antithrombin III- und anderen Plasmaprotein-Spiegeln (104, 121).

4.5. Faktor XIII (Fibrinstabilisierender Faktor)

Die Endphase des Gerinnungsprozesses besteht in der Stabilisierung des Fibrins mittels des fibrinstabilisierenden Faktors. F. XIII ist das letzte Enzym, das im Ablauf der Gerinnungskaskade große Bedeutung hat.

Es handelt sich dabei um eine Transaminase, die beim Menschen nicht nur im Plasma, sondern auch in Thrombozyten, Erythrozyten, Arterienwänden, Plazenta und in verschiedenen Geweben nachweisbar ist (34, 112). Der Gesamtgehalt an aktivierbarem Faktor XIII im Blut verteilt sich etwa im Verhältnis 1 : 1 auf Plasma und Thrombozyten (94).

Es ist bis heute nicht geklärt, ob dem Plättchenenzym bei der physiologischen Fibrinstabilisierung eine Bedeutung zukommt, da die bisherigen Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erbrachten (112).

Es gilt heute als gesichert, daß der thrombozytäre Faktor XIII in den Megakaryozyten synthetisiert wird. Einige Autoren gehen davon aus, daß auch der Plasmafaktor XIII dem Knochenmark entstammt, obwohl klinische Befunde für die Leber als Syntheseort sprechen (88, 112).

Lorand (88) ist der Auffassung, daß der Faktor XIII wie viele andere Gerinnungsfaktoren in der Leber gebildet wird und daß die Bestimmung der F. XIII-Werte als Leberfunktionstest betrachtet werden kann. Dies wird von verschiedenen Studien an Patienten mit Lebererkrankungen, deren F. XIII-Spiegel sich in Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere erniedrigt, bestätigt (91, 144).

Die inaktive Vorstufe des fibrinstabilisierenden Faktors ist im Blut in einem thermolabilen, nicht dialysierbaren Komplex an Fibrinogen gebunden und wandert dementsprechend mit der α_2-Globulinfraktion, während das gereinigte Enzym $ß_2$-Globulin-Charakter hat (112).

Biochemische und immunologische Analysen haben ergeben, daß der Plasmafaktor aus zwei verschiedenen Untereinheiten, einer A- und einer S-Kette (Molekulargewicht 80.000 bzw. 180.000) aufgebaut ist, die ihrerseits wiederum aus zwei Polypeptidketten bestehen. Diese Untereinheiten sind im

Verhältnis 2 : 1 durch nichtkovalente Bindungen miteinander verknüpft (Summenformel: A_2S). Für das Gesamtmolekulargewicht ergibt sich somit ca. 340.000 (112).

Die Untereinheit A enthält das aktive Zentrum, während die Untereinheit S keine fibrinvernetzende Aktivität besitzt, aber möglicherweise als Transportprotein Bedeutung hat (112).

Während die Untereinheit S im Plasma und Serum nachweisbar ist, findet sich A nur im Plasma. Die Durchschnittskonzentration des F. XIII im Plasma liegt bei 2 mg/100 ml (112).

Die aus Thrombozyten und Plazenta isolierten fibrinstabilisierenden Faktoren haben im Unterschied zum Plasmafaktor ein Molekulargewicht von ca. 160.000 und bestehen nur aus zwei A-Ketten, die aber weitgehend identisch sind mit den A-Peptiden des Plasmafaktors (89, 112).

Die Aktivierung des Faktor XIII geschieht in zwei Etappen. Für den ersten Schritt wird Thrombin, für den zweiten Ca-Ionen zusammen mit Fibrinogen benötigt. Thrombin katalysiert eine limitierte Proteolyse des Proenzyms, indem die Arg-Gly-Bindung der Untereinheit A gespalten und ein Peptid freigesetzt wird. Diese Strukturveränderung an F. XIII (= F. XIII') durch Thrombin bewirkt noch keine enzymatische Aktivität. Die Umformung des Proenzyms zum aktiven Enzym ist von Ca^{2+} abhängig, da diese Ionen eine Dissoziation der A- und S-Ketten hervorrufen und das aktive Zentrum der A-Untereinheit freilegen (88, 89). Dieser letzte Schritt benötigt eine ziemlich hohe Konzentration an Ca-Ionen. Durch die Anwesenheit von Fibrinogen, das mit dem durch Thrombin veränderten Proenzyms (F. XIII') Wechselwirkungen eingeht, reduziert sich die zur Dissoziation notwendige Ca^{2+}-Konzentration auf die physiologische Menge an freiem Calcium im Plasma von 1,5 mM.

Fibrinogen beschleunigt also die Aktivierung des fibrinstabilisierenden Faktors (88).

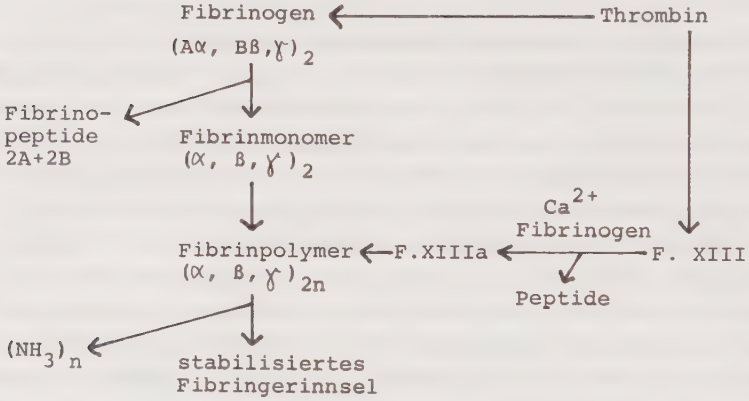
$$\text{F. XIII} \xrightarrow{\text{Thrombin}} \text{F. XIII'} \xrightarrow[\text{Fibrinogen}]{Ca^{2+}} \text{F.XIIIa}$$

Fibrinogen-Moleküle sind aus der paarweisen Verbindung dreier verschiedener Polypeptidketten mit der Summenformel $(A\alpha, B\beta, \gamma)_2$ aufgebaut, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (112). Nach der proteolytischen Abspaltung der zwei N-terminalen Fibrinopeptide A und B durch Thrombin, entstehen Fibrinmonomere, die zum Fibrinpolymer aggregieren (112). In Gegenwart des aktivierten Faktor XIII wird die intramolekulare Vernetzung und damit Stabilisierung der Fibrinpolymere zum Fibringerinnsel herbeigeführt, indem unter Abspaltung von NH_3 γ-Glutamyl-ε-Lysin-Bindungen zwischen jeweils zwei γ-Ketten und mehreren α-Ketten hergestellt werden (siehe Abb. 9). Die Vernetzung der Fibrinmonomere geht mit elektronenmikroskopisch erkennbaren Strukturveränderungen und einer Erhöhung der mechanischen Festigkeit des Gerinnsels einher. Vollständig vernetzte Gerinnsel haben eine erhöhte Resistenz gegenüber proteolytischer Aktivität.

Die enzymatische Fibrinstabilisierung bildet den Abschluß der plasmatischen Blutgerinnung und ist wesentliche Voraussetzung für eine effektive Hämostase, für das Fibroblastenwachstum und die Wundheilung (88, 112).

Das klinische Bild des F. XIII-Mangels ist charakterisiert durch eine hämorrhagische Diathese, die durch Spontanblutungen, Nachblutungen sowie Störungen der Wundheilung gekennzeichnet ist. Diese Symptome sind auf die ungenügende Fibrinstabilisierung bei normaler Fibrinbildung zurückzuführen (112).

Abb. 9: Wechselwirkung von Blutgerinnungsfaktor XIII, Fibrinogen, Thrombin und Ca-Ionen bei Fibrinbildung und -stabilisierung



5. Patientenauswahl, Material, Methodik

5.1. Patientenauswahl

Für die Untersuchungen, die in Verbindung mit kieferchirurgischen Eingriffen an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Tübingen durchgeführt wurden, stellten sich 30 Patienten zur Verfügung.

Das Patientengut bestand aus 15 weiblichen und 15 männlichen Personen und wies einen Altersdurchschnitt von 38,5 Jahren auf, wobei der jüngste Patient 14 Jahre und der älteste 77 Jahre alt waren.

Das Körpergewicht (KG) streute zwischen 37 und 95 kg und ergab einen Durchschnittswert von 64,8 kg.

Unter Berücksichtigung anamnestischer Daten wurden Patienten mit Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselerkrankungen, sowie Patienten mit schweren Leber- oder Nierenerkrankungen von vornherein ausgeschlossen. Das Patientengut in ASA-Klassen eingeteilt, ergab: 17 x ASA I, 5 x ASA II und 8 x ASA III. Wegen der engeren Patientenauswahl gehörte kein Patient der ASA-Klasse IV oder V an.

Da man bei kleineren kieferchirurgischen Eingriffen ähnliche Narkosezeiten erwarten konnte, wurden diese vorgezogen.

Die wichtigsten Patientendaten sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5: Patientengut und die wichtigsten Daten

Pat-Nr.	Sex w/m	Alter Jahre	KG kg	ASA	operativer Eingriff	Narkose-dauer in min.	Infusion
1	w	76	45	III	Nachresektion Nasen-septum, knöcherne Gaumenplatte	90	500 ml Sterofundin 250 ml NaCL
2	w	46	52	II	Mundbodensenkung	80	500 ml Sterofundin 200 ml NaCl
3	m	77	85	III	Nachresektion rechter Orbitaboden	60	600 ml Sterofundin 600 mg Sobelin
4	w	48	53	III	Vestibulumplastik	60	500 ml Sterofundin
5	m	17	55	I	Entfernung 48, Draht-naht, OK-UK-Schienung	135	500 ml Sterofundin 600 mg Sobelin
6	w	20	50	I	Drahtosteosynthese, intermax. Verschnürung	180	1000 ml Sterofundin
7	w	73	70	III	Wangenteilresektion, Wangenlappenverschie-bung	135	500 ml Sterofundin 600 mg Sobelin
8	m	20	68	II	Doppelte UK-Fraktur, Plattenosteosynthese	105	500 ml Sterofundin
9	w	53	67	III	Excision Nasenspitze Composire-Craft-Dek-kung re. Ohr	90	800 ml Sterofundin 600 mg Sobelin 250 ml NaCl
10	m	71	85	III	OK-Vestibulumplastik, totale Mundbodensenkung	105	200 ml NaCl 500 ml Sterofundin
11	w	41	50	I	Narbenkorrektur Ober- und Unterlid	115	500 ml Sterofundin
12	w	32	75	I	Nasenkorrektur	105	1000 ml Sterofundin 600 mg Sobelin
13	w	21	54	I	Progenie-OP	90	600 ml Sterofundin 600 mg Sobelin,0,1
14	m	22	83	I	Progenie-OP	115	500 ml Sterofundin 600 mg Sobelin 300 ml NaCl
15	w	45	60	II	OK-UK-Schienung	120	500 ml Sterofundin 300 ml Plasmosteril

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pat-Nr.	Sex w/m	Alter Jahre	KG kg	ASA	operativer Eingriff	Narkose-dauer in min.	Infusion
16	m	44	95	II	Kieferhöhlenrevision re Fistelplastik regio 18	90	500 ml Sterofundin 250 ml NaCl
17	m	60	67	I	Vestibulumplastik OK, Mundbodensenkung	75	500 ml Sterofundin 250 ml Sterofundin "B"
18	w	37	63	I	Korrektur linksseitig Hemiatrophia Faciei	105	500 ml Sterofundin
19	w	20	65	I	Ohrmuschelplastik	120	500 ml Sterofundin 500 ml NaCl
20	m	14	37	I	Hartgaumenrestloch-verschluß	90	400 ml NaCl
21	w	17	65	I	Nasenhöckerabtragung, Nasenkorrektur	90	700 ml Sterofundin
22	m	20	58	I	Nasenkorrektur	120	500 ml Sterofundin 250 ml Sterofundin "B"
23	m	75	76	III	Totale Mundbodensenkg.	120	500 ml Sterofundin 250 mg Sobelin-Decortien
24	m	54	76	III	Modellierende Osteo-tomie von extraoral	120	500 ml Sterofundin 600 mg Sobelin
25	w	21	50	II	Uffenorde-Plastik, Silastikspan an Nase	75	500 ml Sterofundin 600 mg Sobelin 250 ml Sterofundin HG 5%
26	m	51	75	I	Orbitabodenplastik	60	500 ml Sterofundin 100 ml Sterofundin HG 5%
27	m	18	60	I	Oberlippenplastik	75	500 ml Sterofundin 100 ml NaCl
28	m	37	81	I	Jochbeinreposition u. Orbitabodenplastik	60	500 ml Sterofundin
29	w	17	54	I	Nasen- u. Oberlippen-korrektur	105	1150 ml Sterofundin
30	m	17	71	I	Restlochverschluß im Vestibulum, Nasen-korrektur	105	500 ml Sterofundin

n = 30 m = 15 w = 15 Alter: $\bar{X}$ = 38,5 min = 14 max = 77 ASA: 17 x I 5 x II 8 x III $\bar{t}$ = 89 min. min. 60 min. max. 180 min.

5.2. Narkoseverfahren

Alle Patienten erhielten zur Prämedikation ca. 1 - 2 Stunden vor Narkosebeginn 0,5 mg Atropin und 1,2 - 2,0 ml Thalamonal, dessen Dosierung auf das Körpergewicht abgestimmt und den individuellen Voraussetzungen angepaßt wurde, oder 50 mg Atosil.

Die Narkoseeinleitung erfolgte im OP-Vorraum mit kurzwirksamen Barbituraten: 80 - 100 mg Brevimytal oder 5 mg/kg KG Trapanal. Für die Intubation, die operationstechnisch bedingt entweder oral oder nasal vorgenommen wurde, relaxierte man die Patienten mit 75 - 100 mg Succinylcholin. Nach der Intubation wurden die Patienten zuerst mit reinem O_2 beatmet, dann stellte man langsam auf ein Lachgas-O_2-Gemisch um. Die eigentliche Enfluran-Narkose begann erst im OP-Raum, nachdem der Patient an das Beatmungsgerät angeschlossen war. Im kieferchirurgischen OP-Raum wird der Verdampfer "Enfluran Vapor 19,1" verwendet.

Enfluran wurde mit Lachgas (N_2O) kombiniert; bei einem Frischgasfluß von 4,5 l/min betrug das Verhältnis 3 l/min N_2O und 1,5 l/min O_2 mit Enfluran. Die Narkose-Erhaltungsdosis für Enfluran betrug 1,5 - 2,0 Vol %.

Zur Relaxierung wurde zusätzlich Pancuronium^R mit der Dosierung 0,2 - 1,0 mg/10 kg Körpergewicht verwendet.

5.3. Abnahme der Blutproben und Untersuchungsmaterial

Die Blutproben wurden aus einer gestauten Unterarmvene über einen Dreiwegehahn am Infusionszugang entnommen.

Um eine mögliche Verdünnung durch die Infusionslösung auszuschalten, wurde die Infusion 1 min. vor dem Entnahmezeit-

punkt unterbrochen. Bei der Blutentnahme wurden zuerst ca. 5 ml Blut aspiriert, das nicht weiter verwendet wurde. Erst danach erfolgte die eigentliche Entnahme der Proben. Dabei wurden pro Abnahmezeitpunkt ca. 20 ml Blut entnommen, wovon 10 ml als Vollblut für parallellaufende Blutzuckerbestimmungen und 9 ml, die sofort in vorbereitete Reagenzgläser mit Citrat 9 : 1 verdünnt wurden und für die vorliegenden Untersuchungen dienten. Durch das Citrat wurde eine unerwünschte Gerinnung verhindert.

Die Blutproben wurden bei allen Patienten, bezogen auf die Narkose, zu entsprechenden Zeiten und stets unter Anwendung derselben Methodik durchgeführt und so schnell wie möglich weiterverarbeitet.

Die erste Probe (t_o) stellt den Bezugswert dar und wurde unmittelbar vor der Narkoseeinleitung im OP-Vorraum entnommen. Die zweite Abnahme (t_1) folgte 30 Minuten nach Narkoseeinleitung und die letzte (t_2) 60 Minuten nach der Einleitung.

Unter Berücksichtigung der vor jeder Abnahme verworfenen Blutmenge, betrug das Gesamtabnahmevolumen pro Patient ca. 70 ml.

5.4. Bestimmungsmethoden

5.4.1. Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung wurde nach dem gängigen Verfahren (Zentrifugieren des Citrat-Blutes in einem einseitig verschlossenen Kapillarröhrchen und anschließende Festteilchenbestimmung am Hämatokrit-Meter) durchgeführt. Die Hämatokritwerte wurden nur an den Blutproben von 16 Patienten bestimmt, die aber ausreichen, um den Einfluß der Verdünnung sicher beurteilen zu können.

5.4.2. Vorbereitung und Vorbehandlung der Blutproben

Das Citratblut wurde im Labor in normierte Zentrifugengläser umgefüllt und anschließend 15 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. Dabei wurden die korpuskulären Bestandteile vom Plasma getrennt. Das überstehende Plasma, das den Untersuchungen diente, wurde abpipettiert und in vorbereitete verschließbare Behälter verteilt. Im Anschluß daran wurden sofort die Analysen durchgeführt.

Für die photometrischen Bestimmungen diente ein Zeiss-Filter-Photometer vom Typ PL 4.

Um die Fehlerquote möglichst gering zu halten und zur Kontrolle, wurden alle Versuche mit Kontroll- oder Standardproben und Doppelwertbestimmungen durchgeführt.

5.4.3. Plasminogen

Der Plasminogenspiegel wurde mit Hilfe des chromogenen Substrates S-2251 von Kabi Diagnostica, Stockholm und eines Photometers Zeiss PM 4 bestimmt.

Der Methode liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Wird ein Übermaß an Streptokinase zu menschlichem Plasma gegeben, bildet sich zwischen Plasminogen und Streptokinase ein enzymatisch aktiver Komplex. Dieser Komplex katalysiert die Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA) vom Substrat S-2251.

Wenn Streptokinase im Überschuß zugegeben wird, bleibt kein freies Plasminogen übrig, das zu Plasmin aktiviert werden kann. Unter diesen Bedingungen wird die enzymatische Aktivität dieses Komplexes nicht von Plasmin-Inhibitoren neutralisiert. Die Menge an pNA, die bei dieser Reaktion freigesetzt wird, kann photometrisch gemessen werden.

1. Plasminogen (PLG) + Streptokinase (SK) $\longrightarrow$ PLG-SK
(Überschuß)

2. H-D-Val-Leu-Lys-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{PLG-SK}}$ H-D-Val-Leu-Lys-OH+pNA
(= S-2251)

Die Bestimmungen erfolgten mittels der 'Endpunktmethode': Das gelöste Substrat S-2251 und das Plasma wurde mit einem hergestellten Puffer (pH 7,4) 2 : 5 bzw. 1 : 40 verdünnt. Die verdünnten Plasmaproben (Normal- und Testplasma) wurden im Wasserbad auf 37°C erwärmt. Nach einigen Minuten wurde zu den Proben Streptokinase im Überschuß dazugegeben und weitere 10 Minuten bei 37°C inkubiert. Danach wurde die Substrat-Puffer-Lösung dazugegeben und weitere 3 Minuten inkubiert, bevor die Reaktion durch 50 %-ige Essigsäure gestoppt wurde.

Die Absorption der Plasmaproben wurde gegen ihren Leerwert im Photometer bei 405 nm abgelesen. Anhand einer Eichkurve konnten die Plasma-Plasminogen-Konzentrationen im Verhältnis zur Norm (Norm = 100 %) bestimmt werden.

5.4.4. Antiplasmin

Für die Antiplasminbestimmung wurde das Coatest-Antiplasmin-Kit der Firma Kabi Diagnostica, Stockholm, verwendet, dem folgendes Prinzip zugrunde liegt:

Inkubiert man bei 37°C verdünntes Plasma mit einem Überschuß an Plasmin, so wird innerhalb von 20 Sekunden eine der Antiplasmin proportionale Plasminmenge inhibiert. Die nicht inhibierte Plasminmenge wirkt auf das chromogene Substrat S-2251 und spaltet davon p-Nitroanilin (pNA) ab.

$$\text{Antiplasmin (APL)} + \underset{\text{(Überschuß)}}{\text{Plasmin (PL)}} \longrightarrow \text{(APL PL)} + \text{PL (Rest)}$$

$$\text{Chromogenes Substrat S-2251} \xrightarrow{\text{PL (Rest)}} \text{pNA-Freisetzung}$$

Die Farbentwicklung wird photometrisch bei 405 nm gemessen.

Auch hier wurde die 'Endpunktmethode' verwendet, wofür die vorverdünnten Plasmaproben bei 37°C inkubiert, dann Plasmin im Überschuß dazupipettiert und nach genau 20 Sekunden das Substrat S-2251 dazugegeben wurde. Nach wiederum genau 120 Sekunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 %iger Essigsäure gestoppt.

Wie bei den meisten Tests lief auch bei der Antiplasminbestimmung zur Kontrolle Human-Normal-Plasma mit. Die Extinktion der Proben wurde am Photometer gegen einen Testleerwert abgelesen. Die unbekannten Antiplasmin-Konzentrationen wurden über eine, aus bekannten Normal-Plasma-Konzentrationen erstellte Standardkurve ermittelt.

5.4.5. Fibronectin

Zur quantitativen Bestimmung des Fibronectins wurde ein turbidimetrischer Immuno-Assay der Firma Boehringer, Mannheim, verwendet.

Diesem Test liegt folgendes Prinzip zugrunde:

In einem kinetischen Bestimmungsverfahren wird die Trübungszunahme einer Probe im Verlauf der Antigen-Antikörper-Reaktion turbidimetrisch gemessen.

Für jede Testreihe wurde eine eigene Eichkurve mit bekannten Standard-Fibronectin-Konzentrationen, die im Kit enthalten waren, erstellt.

Nach Zugabe von Antiserum zu den Plasmaproben bzw. den Standardlösungen, wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von Hg 365 nm nach 30 Sekunden (E_1) und nach 10 Minuten (E_2) abgelesen.

Die Fibronectin-Konzentrationen der Plasmaproben wurden mittels ΔE und der mit den Standard-Lösungen erstellten Eichkurve ermittelt.

Um eine größere Genauigkeit der Ergebnisse zu erzielen, wurde auch bei diesem Test mit Doppelwerten gearbeitet.

5.4.6. Alpha-1-Antitrypsin (α_1-AT)

Die α_1-AT-Bestimmung erfolgte ebenfalls durch einen Farbtest. Die Methode wurde 1976 von Hoffmann et al. (69) entwickelt und wird als Kit von Boehringer, Mannheim, Gerinnungsdiagnostica, vertrieben. Sie unterliegt folgendem Prinzip:

α_1-AT + Trypsin (Überschuß) ⟶ Trypsin (Rest) + α_1-AT-Trypsin-Komplex

Benzoyl-D,L-arginin-p-nitroanilid (BAPA) ⟶ Benzoylarginin + p-Nitroanilin

Zu den verdünnten Plasmaproben und dem Testleerwert mit NaCl wurde das Reagenzgemisch aus Trypsin und Puffer zugegeben, 5 Minuten bei 25°C inkubiert und danach das Substrat (BAPA) dazupipettiert. Die Extinktionen wurden im Abstand von 30, 60 und 90 Sekunden bei einer Wellenlänge von Hg 405 nm abgelesen. Aus der Differenz der Mittelwerte ($\Delta E_{\alpha_1\text{-AT}}$) zwischen den Proben ($\Delta E_{Probe}$) und dem Testleerwert ($\Delta E_{TL}$) läßt sich die α_1-AT-Konzentration in Inhibitor-Units (IU)/ml wie folgt berechnen:

$$IU/ml = 52{,}1 \times \Delta E_{\alpha_1\text{-AT}}/30 \text{ sec.}$$

5.4.7. Gerinnungsfaktor XIII

Der Faktor XIII wurde mit dem Gerinnungsfaktor XIII-Schnellreagenz der Behringwerke AG, Marburg, bestimmt, das nach folgendem Prinzip abläuft:

Die Plasmaproben werden mit einer Lösung von F. XIII-freiem Humanfibrinogen, das unter Zusatz von Proteinen, Kohlenhydraten und Puffersalzen lyophilisiert wurde (= F. XIII-Reagenz), verdünnt und eine Verdünnungsreihe (1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 40) hergestellt. Die einzelnen Proben der Verdünnungsreihe werden mit Calcium-Thrombin-Kaolin bei 37°C inkubiert und zur Gerinnung gebracht. Nach 10 Minuten werden die Gerinnsel mit 5 %-iger Monochloressigsäure versetzt und auf ihre Faktor XIII-Aktivität getestet: stabilisierte Gerinnsel bleiben fest, nicht stabilisierte lösen sich auf. Je größer die F. XIII-Konzentration der Probe war, umso höher war die Verdünnungsstufe, in der das Gerinnsel unlöslich blieb. Das letzte nicht gelöste Gerinnsel der Verdünnungsreihe zeigte die Konzentration des Faktor XIII an. Der Faktor XIII-Schnelltest war so eingestellt, daß die Gerinnsel eines Normalplasmas (100 % der Norm) bis zur 1 : 20-Verdünnung unlöslich blieben. Die Ergebnisse werden im Verhältnis zur Norm angegeben.

5.4.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen vorgenommen.

Die durchgeführte Profilanalyse beinhaltet die Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichungen, die einfache multivariate Varianzanalyse, den multivariaten Profilvergleich und den Equal-Response-Test (105).

Aus dieser Aufarbeitung des Datenmaterials werden u. a. folgende Resultate deutlich:

- Minima und Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen (einfache multivariate Varianzanalyse) für sich, bezüglich des Abnahmezeitpunktes entsprechende Parameter,

- Differenzen zwischen pränarkotischen Ausgangswerten und den zu späteren Zeitpunkten abgenommenen Werten (multivariater Profilvergleich),

- Mittelwerte und Standardabweichungen aus diesen Differenzen (multivariater Profilvergleich),

- Signifikanz und prozentuale Irrtumswahrscheinlichkeit, bezogen auf den Gesamtverlauf von pränarkotisch nach intraoperativ (Equal-Response-Test)

- und signifikante Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten (Equal-Response-Test).

Ergibt sich dabei eine Signifikanz, so kann daraus geschlossen werden, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ($p<0,05$) ein Unterschied der Varianzen vorliegt.

6. Ergebnisse

6.1. Hämatokrit und Verdünnungsfaktoren

Bei 16 Patienten wurde eine Hämatokritwertbestimmung durchgeführt, um festzustellen, ob sich durch die während der Operation verabreichten Infusionen und den Blutverlust die Zusammensetzung des Blutes verändert.

Es zeigte sich, daß sich der Hämatokrit vom präoperativen Ausgangswert (t_o = 40,1 % als Mittelwert) bis zum zweiten Abnahmezeitpunkt (t_1) um 2,3 % auf 37,8 % und bis zur dritten Abnahme auf 37,25 % erniedrigte (2,95 % vom Ausgangswert).

Um diesen Verdünnungseffekt auszugleichen, wurden die Werte des zweiten und dritten Abnahmezeitpunktes mit Verdünnungsfaktoren F_1 und F_2 multipliziert.

Der Verdünnungsfaktor F_1 ergibt sich aus dem Verhältnis der Mittelwerte des Ausgangswertes t_o und der ersten intraoperativen Abnahmewerte t_1:

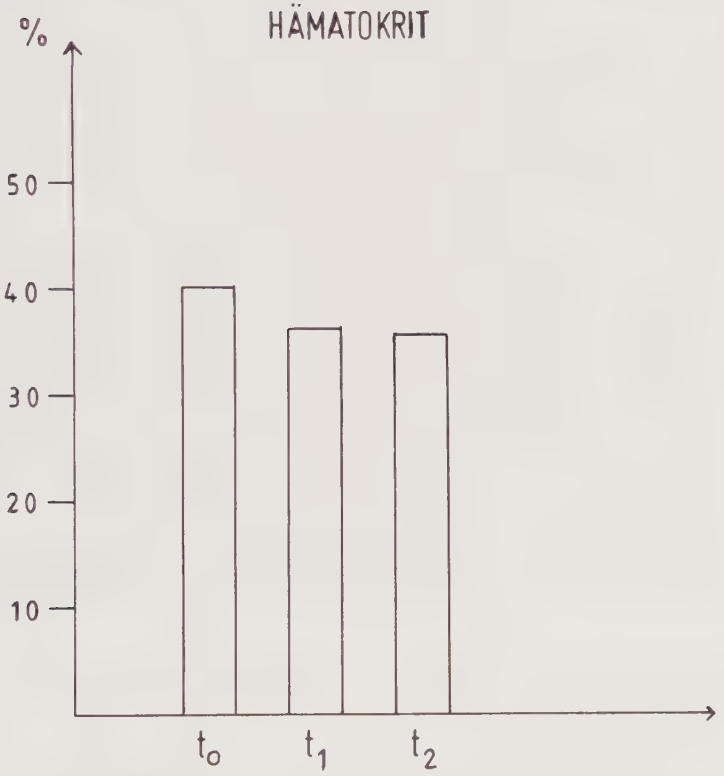
$$F_1 = \frac{\text{Hämatokrit } t_o}{\text{Hämatokrit } t_1} = 1{,}061$$

Für den Verdünnungsfaktor F_2 ergibt sich:

$$F_2 = \frac{\text{Hämatokrit } t_o}{\text{Hämatokrit } t_2} = 1{,}077$$

Die Hämotokrit-Korrektur wurde für alle Parameter gemäß obiger Formel vorgenommen.

Abb. 10



Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	40,125	37,812	37,25
Verdünnungsfaktor	F_o = 1,00	F_1 = 1,061	F_2 = 1,077

n = 16

6.2. Verhalten der untersuchten Parameter

6.2.1. Plasminogen

Die Plasminogen-Konzentration zeigt über den Gesamtverlauf einen hochsignifikanten Abfall, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,3 % ($p < 0,003$), obwohl die Patientendaten eine starke Streuung aufweisen, die sich in relativ hohen Standardabweichungen ausdrückt.

Der multivariate Profilvergleich und die graphische Darstellung verdeutlichen den kontinuierlichen Abfall. Korrigiert man jedoch die Werte t_1 und t_2 mit dem Verdünnungsfaktor, so ergibt sich, daß sich der Plasminogenspiegel von t_o zu t_1 nur sehr geringfügig (um 1,8 %) verringert und von t_1 nach t_2 jedoch fast um 7 % abnimmt. Die Konzentrationsabnahme während der gesamten Zeit beträgt somit 8,6 %.

Der mittlere Ausgangswert mit 117,8 % ist gegenüber der Norm (100 %) leicht erhöht.

6.2.2. Antiplasmin

Der Equal-Response-Test weist für den Antiplasminspiegel eine signifikante Abnahme, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,1 % ($p < 0,001$) auf.

Durch die Korrektur der Werte mit dem Verdünnungsfaktor wird diese Abnahme jedoch auf ein Minimum reduziert. Der Wert t_1 steigt gegenüber dem Ausgangswert erst minimal an (um weniger als 1 %), um sich dann wieder geringfügig abzusenken.

Insgesamt ist eine Antiplasmin-Konzentrationsabnahme von ca. 1 % zu verzeichnen.

Auffällig sind hier die aus der graphischen Darstellung ersichtlichen relativ hohen Standardabweichungen bei allen Abnahmezeitpunkten, die aus der relativ großen Streuung der Patientendaten herrühren.

6.2.3. Alpha-1-Antitrypsin

Für die α_1-Antitrypsin-Konzentration ergibt sich ebenfalls eine hochsignifikante Abnahme mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,2 % ($p < 0{,}002$).

Bei der graphischen Darstellung ergibt sich eine konstante Abnahme von t_o nach t_1 und t_2. Durch die Korrektur der Mittelwerte mit dem Verdünnungsfaktor verändert sich diese abnehmende Tendenz nur bezüglich ihres Ausmaßes.

Vom pränarkotischen Abnahmezeitpunkt bis zur ersten intraoperativen Abnahme verringert sich die α_1-Antitrypsin-Konzentration um 3,8 % und bis zur dritten Abnahme um weitere 3 %.

Für den Gesamtverlauf stellt sich somit eine Konzentrationsabnahme von 6,7 % dar.

6.2.4. Fibronectin

Dieses Plasmaprotein weist nach dem Equal-Response-Test eine Abnahme mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1,5 % ($p < 0{,}015$) auf.

Nach der Korrektur der Werte und der graphischen Darstellung zeigt sich jedoch eine über den gesamten Zeitraum in engen Grenzen konstant bleibender Verlauf der Mittelwerte auf.

Abb. 11:

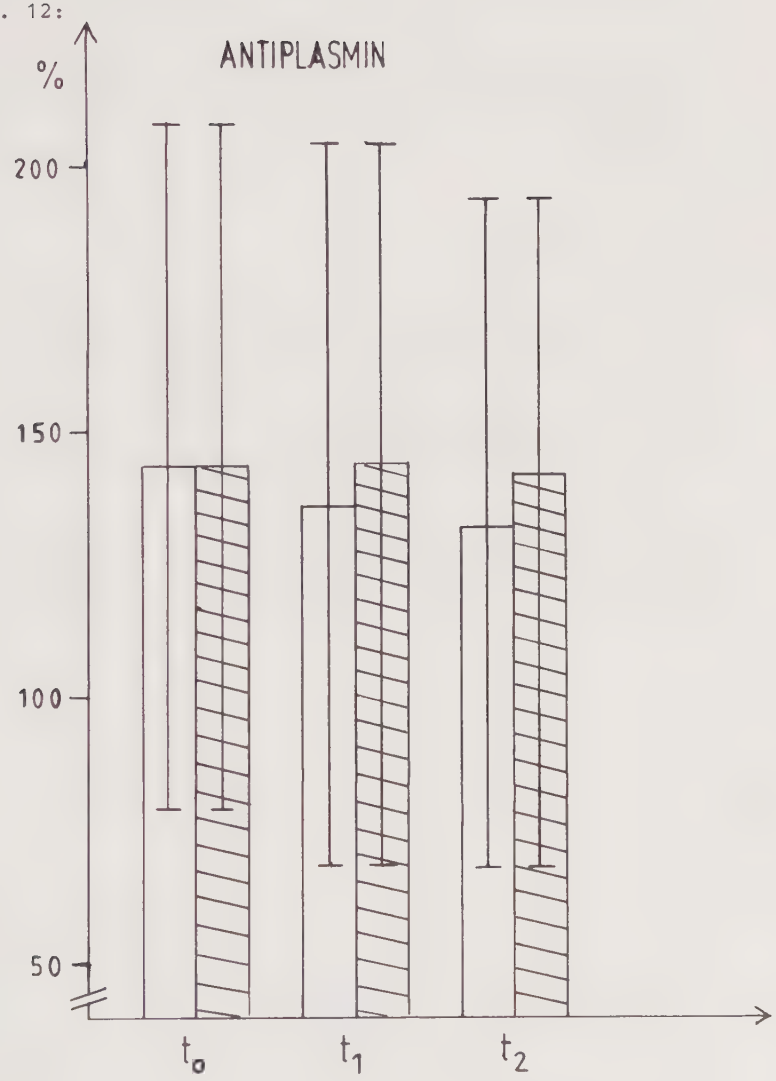
Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	117,8	109,4	101,4
Mw_{korr}	117,8	116,07	109,20
S	37,5	41,1	29,3

n = 30

$p < 0,003$

Abb. 12:



Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	143,39	136,0	132,1
Mw_{korr}	143,39	144,29	142,27
S	64,1	67,5	63,7

n = 30

$p < 0,001$

Die geringfügige Fibronectinspiegel-Abnahme von t_o nach t_2 beläuft sich auf 1,5 %.

Aufgrund der geringen interindividuellen Konzentrationsschwankungen erhält man verhältnismäßig geringe Standardabweichungen.

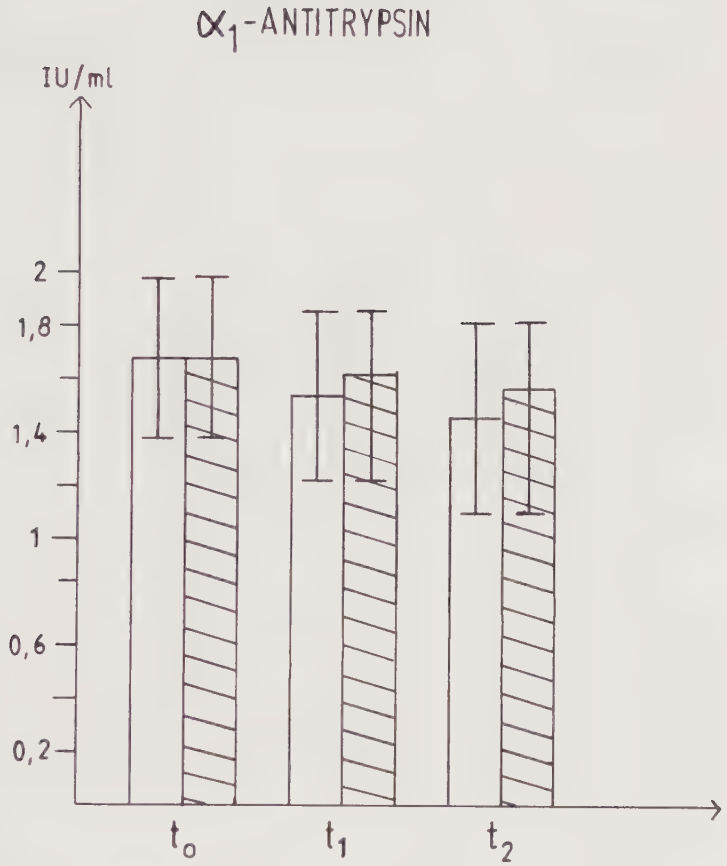
6.2.5. Faktor XIII

Die graphische Darstellung dieses Parameters zeigt über den gesamten Verlauf eine Konzentrationsabnahme.

Auch nach der Korrektur der Werte mit dem Verdünnungsfaktor bleibt diese abnehmende Tendenz erhalten.

Gegenüber dem Ausgangswert t_o sinkt die Faktor XIII-Konzentration bis zum Abnahmezeitpunkt t_1 um ca. 6 %, bis zum Zeitpunkt t_2 um weitere 5 %, woraus sich eine Gesamtabnahme von fast 11 % ergibt.

Abb. 13:



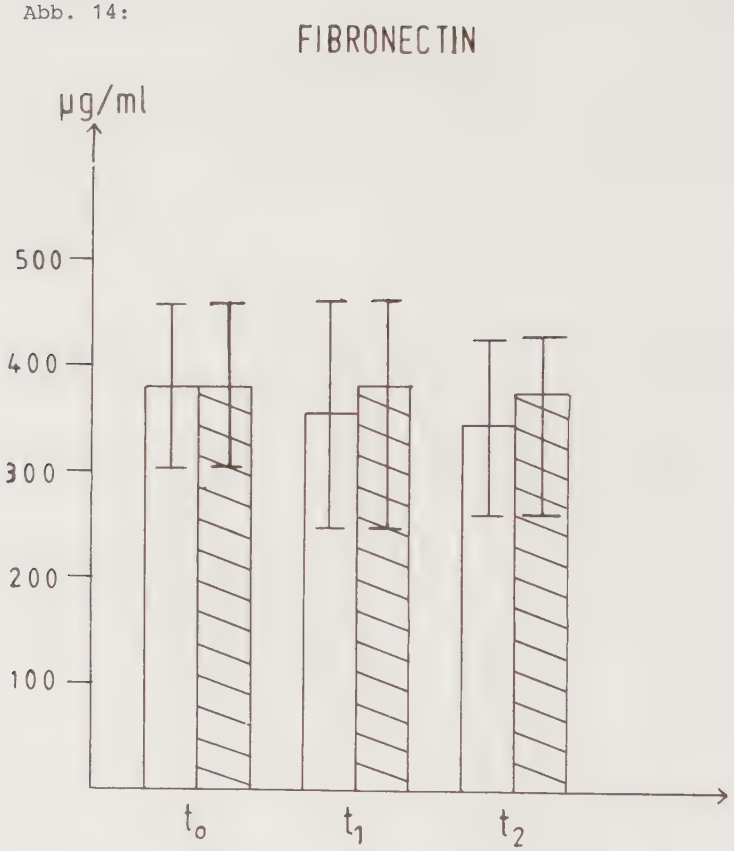
Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	1,688	1,531	1,463
Mw_{korr}	1,688	1,624	1,575
S	0,341	0,324	0,367

n = 30

$p < 0,002$

Abb. 14:



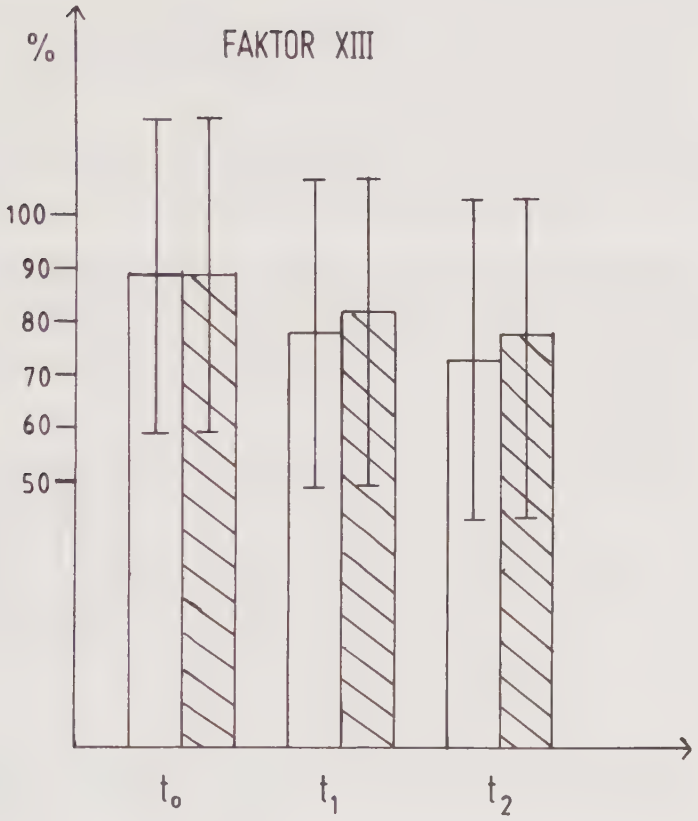
Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	380,96	359,83	348,35
Mw_{korr}	380,96	381,78	375,172
S	78,39	106,125	81,526

n = 30

$p < 0,015$

Abb. 15:



Werte:

	t_o	t_1	t_2
Mw	88,87	78,065	72,419
Mw_{korr}	88,87	82,827	77,995
S	29,146	29,26	30,163

n = 30

p < 0,047

7. Diskussion

Die Veränderungen der Fibrinolyse- und Gerinnungsparameter, um die es sich bei den vorliegenden Untersuchungen handelt, sind multifaktoriell bedingt.

Sie können sowohl als Folge der Anästhesie als auch des chirurgischen Eingriffs angesehen werden.

Bei der Beurteilung der Tauglichkeit eines Anästhetikums ist die Frage nach der Ursache der Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-Veränderungen von untergeordneter Bedeutung, da das Anästhesieverfahren dem Einfluß des Operationsstreßes stets Rechnung tragen muß.

Bis heute gibt es kein ideales Narkotikum, das ohne Nebenwirkungen ist oder welches den Einfluß von Störfaktoren gänzlich unterdrücken könnte (2). In der klinischen Anästhesie wird man somit auf Anästhetika mit optimalen Eigenschaften zurückgreifen, die sich durch möglichst minimale Beeinflussung von Gleichgewichtssystemen und Stoffwechselveränderungen auszeichnen (1).

Es ist deswegen wichtig, die Untersuchungsergebnisse mit denen anderer unter Enfluran und unter anderen Narkoseformen gewonnenen vergleichend zu beurteilen.

Betrachtet man die Ergebnisse, so stellt man fest, daß sich der Antiplasmin- und Fibronectin-Spiegel während des gesamten Untersuchungszeitraumes fast unverändert verhält (Abnahme um 1 % bzw. 1,5 %). Hingegen sinken die Alpha-1-Antitrypsin- (um 6,7 %) und Faktor XIII-Konzentrationen (um 11 %) vom Ausgangswert bis zur dritten Abnahme beinahe gleichmäßig ab. Ebenso der Plasminogenspiegel, der besonders vom zweiten zum dritten Abnahmezeitpunkt um fast 7 % abnimmt.

Insgesamt sind die Veränderungen jedoch gering und befinden sich noch innerhalb der Norm. Die stärkste Abnahme ist beim Gerinnungsfaktor XIII um 11 % zu verzeichnen.

Eine direkte Beeinflußung der Plasmaproteine durch ihre Synthese (z. B. in der Leber) kann ausgeschlossen werden, da die Anästhetikumdosis niedrig und der Einwirkungszeitraum von Enfluran kurz ist (106, 116).

Wie bereits in früheren Untersuchungen herausgefunden wurde, steigt die fibrinolytische Aktivität während chirurgischer Eingriffe an (4, 90, 110).

Diese Autoren nahmen an, daß die fibrinolytische Aktivität nicht nur durch die Operation selbst, sondern auch durch die Prämedikation und vor allem durch den Streß vor der Operation stimuliert wird (4).

Andersson (4) konnte 1962 in seinen Untersuchungen zeigen, daß die Gabe von ε-Aminokapronsäure während der Operation die fibrinolytische Aktivität erheblich herabsetzte, was bewies, daß die erhöhte Aktivität während der Operation durch einen Anstieg des Plasminogen-Aktivators im Blut verursacht wird. Es ist bekannt, daß sich die Plasminogenaktivatoren in großen Mengen im Gewebe und in Endothelzellen befinden und durch das chirurgische Trauma in die Blutzirkulation freigesetzt werden. Andererseits fand Andersson auch schon während der Narkoseeinleitung einen Aktivitätsanstieg, so daß man das chirurgische Trauma nicht als die alleinige Ursache für die erhöhte Fibrinolyse betrachten kann (4).

Referowska (113) hingegen mißt dem Anästhetikum keinen Einfluß auf das Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-System zu. Sie führt die Aktivitätsveränderungen dieses Systems nur auf das chirurgische Trauma zurück. Ihrer Meinung nach wirkt das Anästhetikum nur indirekt, indem es zu Vasodilation führt und so die Gefahr der intraoperativen Blutung erhöht (113).

Im Gegensatz dazu fand Oyama (109), daß sich der Plasminogenspiegel allein während Enflurannarkose schon erniedrigt und sich während des operativen Eingriffs weiter verringert, was in Übereinstimmung mit den vorliegenden Untersuchungsergebnissen steht.

Diese Ergebnisse zeigen, daß Enfluran-Narkose und chirurgischer Eingriff die Aktivität des fibrinolytischen Systems beschleunigen.

Lebowitz (84) konnte jedoch berichten, daß der Blutverlust bei Operationen unter Enfluran -Anästhesie nicht größer war als bei anderen Anästhesiemethoden.

Weitere Untersuchungen, die sich mit der Blutgerinnung unter Enfluran-Anästhesie beschäftigten, beschreiben einen leichten Abfall der Gerinnungsaktivität, der aber so gering ist, daß keine Spontanblutungen zu erwarten sind (10, 57, 64, 84).

Alle Autoren sind sich darüber einig, daß es intraoperativ durch den Operationsstreß zu einer gesteigerten Fibrinolyse kommt. Der dadurch bedingte Plasminogen- und Antiplasmin-Verbrauch könnte den intraoperativen Abfall dieser beiden Plasmaproteine erklären (16). Auch die α_2-Makroglobulin-Senkung während der Operation, die von Schulten (128) ermittelt wurde, wäre dadurch zu erklären.

Jegliche Form von Streß, ob Angst oder physische Anstrengung, ist mit einer Katecholaminfreisetzung verbunden und es ist bekannt, daß diese Substanzen eine zentrale Rolle bei der Regulation des hämostatischen Mechanismus spielen.

Abdulla (1) wies in seinen Untersuchungen nach, daß auch unter Enfluran-Narkose und Operation die Adrenalin-Konzentration intraoperativ signifikant über das Ausgangsniveau anstieg. Er machte für diese Erhöhung eine mangelnde Blocka-

de afferenter Schmerzreize als Ursache verantwortlich. Dies bestätigt, daß auch eine Enfluran-Narkose die adrenocortikale Stimulation durch operative Manipulation nicht unterbinden kann.

Dies bewirkt, daß die Plasma-Plasminogen-Aktivator-Aktivität zunimmt, außerdem führt Adrenalin zu einer beschleunigten Gerinnung (106), womit sich Tomko (138) beschäftigte.

Da bei einer Operation auch größere Gewebe- und Gefäßanteile beschädigt werden und aus verletztem Endothel sowohl Plasminogen-Aktivatoren als auch Gewebethromboplastine freigesetzt werden, wird deutlich, daß sowohl das Gerinnungs- wie auch das Fibrinolyse-System stimuliert wird. Hierbei spielt auch der Faktor XII, von welchem Tomko (138) über einen intraoperativen Aktivitätsanstieg berichtet, eine wichtige Rolle. Durch den Faktor XII, der selbst durch Endothelzellschädigung aktiviert wird, wird sowohl Plasminogen als auch das Intrinsic-Gerinnungssystem aktiviert. Die durch den Operationsstreß beschleunigte Gerinnungsaktivität erklärt auch den bei den vorliegenden Untersuchungen gefundenen Faktor XIII-Abfall, der wohl durch einen beschleunigten Umsatz (Verbrauchskoagulopathie) zustande kommt (112).

Auch Lorand (88) berichtet über Patienten mit Fibrinolyse und einem Abfall des Faktor XIII-Spiegels. Diese Beobachtungen unterstützten seine Vermutung, daß beschleunigte Fibrinolyse-Aktivität mit einer Verringerung der Plasma-Faktor XIII-Konzentration einhergeht. Der genaue Mechanismus ist noch ungeklärt (88).

Ebenfalls als Streßreaktion ist der hochsignifikante Glukoseanstieg im Plasma, der in einer anderen Untersuchung (128) ermittelt wurde, zu werten. Dasselbe Glukoseverhalten wird auch bei früheren Studien unter Enfluran und anderen Narkosearten beschrieben (35, 42).

Die Verringerung der α_1-Antitrypsin-Konzentration steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von de Boer (17). Er macht einen erhöhten Protein-Katabolismus dafür verantwortlich. Auch ein erhöhter Verbrauch von α_1-Antitrypsin als Proteinaseinhibitor durch die beim chirurgischen Trauma freiwerdenden Proteasen wäre denkbar.

Da α_1-Antitrypsin eine Aktivität sowohl gegen Thrombin als auch gegen Plasmin besitzt, wird es verständlich, daß seine Plasma-Konzentration bei erhöhten Gerinnungs- und Fibrinolyse-Aktivitäten abnimmt.

Die in dieser Untersuchung nur minimal verringerten Fibronectin-Konzentrationen stehen im Einklang mit den Untersuchungen von Snyder (136) bei, ebenfalls unter Enfluran-Anästhesie vorgenommenen, herzchirurgischen Eingriffen. Er fand nach der Enfluran-Einleitung unveränderte Fibronectinwerte, erst postoperativ sank die Konzentration bei manchen Patienten, wahrscheinlich bedingt durch einen erhöhten Verbrauch (136). Durch Aufrechterhaltung des Fibronectin-Spiegels wird das Thromboserisiko der Patienten herabgesetzt, da Fibronectin aufgrund seiner inhibitorischen Eigenschaften die Fibrinpolymerisation und die Fibrin-Kollagen-Bindung hemmt und ihm somit eine antithrombotische Rolle zugeschrieben werden kann (76).

Über akute teilweise Erschöpfung des Plasma-Fibronectins berichtet Rubli (121) nach Operationen und Traumen. Er schreibt den Verlust einer Kombination von intravaskulären Verbrauchsreaktionen bei aktivierter Gerinnung und einem generellen Proteinkatabolismus zu, womit auch der α_1-Antitrypsin-Verlust erklärt werden könnte (121).

Andere Autoren fanden wiederum, daß Kapillarschädigung, wie sie bei chirurgischen Eingriffen auftreten, sich nicht auf den Fibronectin-Spiegel auswirken (83).

Wie auch aus früheren Studien hervorgeht (109), zeigt Enfluran eine Tendenz, die Freisetzung von Plasmin zu beschleunigen und den Fibrinogenspiegel zu senken, was eine verstärkte Blutungsneigung bedeuten könnte. In Wirklichkeit sind diese Veränderungen jedoch nicht so stark ausgeprägt, daß es zu dramatischen Ereignissen kommen könnte.

Es ist bekannt, daß eine hämorrhagische Tendenz dann klinisch offensichtlich wird, wenn die am hämostatischen Mechanismus beteiligten Faktoren um mehr als 20 % reduziert sind (109). Da aber die hier untersuchten Parameter nur minimale Veränderungen aufweisen, kann man davon ausgehen, daß keine stärkere Beeinflussung der Hämostase unter Enfluran-Anästhesie eintreten wird.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Blutgerinnung und Fibrinolyse unter Enfluran-Anästhesie bei kieferchirurgischen Eingriffen.

Bestimmt wurde der Gerinnungsfaktor XIII, Plasminogen, Fibronectin und die Fibrinolyse-Inhibitoren Antiplasmin und Alpha-1-Antitrypsin.

Die Enfluran-Narkose wurde mit kurzwirksamen Barbituraten (Trapanal, Brevimytal) eingeleitet und mit Lachgas (N_2O) kombiniert.

Nach einem kurzen Überblick über die Entwicklung der modernen Inhalationsnarkotika wird Enfluran (Compound 347, Ethrane^R) vorgestellt und seine wichtigsten Eigenschaften, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Toxizität und Metabolismus beschrieben.

Es schließt sich eine ausführliche Beschreibung der Blutgerinnung und Fibrinolyse mit gesonderter Darstellung der analysierten Parameter an. Danach werden die Untersuchungs- und Analyseverfahren beschrieben.

Die Untersuchungen ergaben nur geringe Veränderungen der Gerinnungs- und Fibrinolyse-Aktivitäten.

Die stärkste Aktivitätsabnahme mit ca. 11 % vom Ausgangswert wurde beim Gerinnungsfaktor XIII registriert. Die Plasminogen-Konzentration nahm bis zum zweiten Abnahmezeitpunkt nur sehr wenig (1,8 %), bis zur dritten Abnahme jedoch um weitere 7 % ab, so daß sich eine Gesamtkonzentrationsabnahme von ca. 8,8 % ergab.

Der Plasmaspiegel des Fibrinolyse-Inhibitors Alpha-2-Antiplasmin änderte sich während des gesamten Untersuchungszeitraumes nur minimal (um 1 %), dagegen nahm die Konzentration des Protease-Inhibitors Alpha-1-Antitrypsin kontinuierlich um 6,7 % ab.

Die Fibronectin-Werte verhielten sich während des Gesamtverlaufs annähernd konstant (Abnahme um 1 %).

Insgesamt zeigte sich, daß sowohl das Gerinnungs- als auch das Fibrinolyse-System durch die Einwirkung der Anästhesie und des operativen Eingriffs beschleunigt wurde, daß sich aber das ursprünglich vorhandene Gleichgewicht dieser beiden Systeme wieder herstellte. Betrachtet man außer der geringen Beeinflussung der Hämostase auch die anderen günstigen Eigenschaften, so kann man die Enfluran-Narkose als ein zufriedenstellendes und sicheres Anästhesieverfahren bezeichnen.

9. Anhang

9.1. Verwendete Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
A. I.	Anästhetischer Index
Arg	Aminosäure Arginin
ASA	American Surgery Association Einteilung der Patienten nach ihrem Gesundheitszustand: ASA Klasse I - völlig gesund ASA Klasse II - leichte Allgemeinerkrankung ASA Klasse III - schwere Allgemeinerkrankung ASA Klasse IV - schwerste, lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung ASA Klasse V - innerhalb von 24 Std. mit dem Tod zu rechnen
ATP	Adenosintriphosphat
E	Extinktion
EEG	Elektroencephalogramm
F.	Faktor
Glu	Aminosäure Glutamin
Gly	Aminosäure Glycin
HMWK	High Molekular Weight Kininogen
KG	Körpergewicht
Lys	Aminosäure Lysin
m	männlich
M	Mol
MAC	Minimum Alveolar Concentration
Mw	Mittelwert
Mw_{korr}	mit dem Verdünnungsfaktor multiplizierter Mw
PL	Phospholipide
S	Standardabweichung
t	Zeit, Zeitpunkt
U	Umdrehungen
Val	Aminosäure Valin
w	weiblich

9.2. Erläuterungen der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1 Die wichtigsten physikochemischen und biologischen Eigenschaften von Enfluran im Vergleich zu Halothan und Methoxyfluran (aus Schuh (127))

Tab. 2 Verteilungskoeffizienten von halogenierten Inhalationsanästhetika in Blut und Fettgewebe (in Rietbrock (116) aus Daten von Torri (139)

Tab. 3 Blutgerinnungsfaktoren und ihre Eigenschaften (aus Weiss (145))

Tab. 4 Eigenschaften der Plasma-Proteinase-Inhibitoren (aus Travis (140))

Tab. 5 Patientengut und die wichtigsten Daten

Abb. 1 Aufnahme, Verteilung, Rückverteilung und Elimination von Inhalationsanästhetika nach einem 3-Kompartimentenmodell (aus Rietbrock (116))

Abb. 2 Abbauweg von Enfluran durch Dehalogenierung und Spaltung der Ätherbrücke (aus Loew (87))

Abb. 3 Klassisches Schema der Blutgerinnung nach Morawitz (aus Weiss (145))

Abb. 4 Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade (aus Kisiel)77))

Abb. 5 Schematische Darstellung der Thrombinbildung und seines Verstärkermechanismus (aus Barthels (9))

Abb. 6 Fibrinbildung und Fibrinstabilisierung (aus Barthels (9))

Abb. 7 Schematische Darstellung der Plasminogen-Aktivierung (aus Lijnen (85))

Abb. 8 Schematische Darstellung der Interaktion des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kallikrein-Kinin-Systems mit Einbeziehung der physiologischen Inhibitoren (aus Matthias (93) und Gallimore (48)

Abb. 9 Wechselwirkung von F. XIII, Fibrinogen, Thrombin und Ca-Ionen bei Fibrinbildung und -stabilisierung (aus Rasche (112))

Abb. 10 Graphische Darstellung der Hämatokrit-Mittelwerte

Abb. 11 bis Abb. 15 Graphische Darstellung der Mittelwerte der untersuchten Parameter zu verschiedenen Zeitpunkten (t_o, t_1, t_2)

weiße Säulen = Originalmittelwerte (Mw) mit Standardabweichungen (S)

schraffierte Säulen = mittels der Verdünnungsfaktoren korrigierte Mittelwerte (Mw_{korr}) mit Standardabweichungen

n = Anzahl der Patienten

p = gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit an, bei $p < 0,05$ ist die Veränderung signifikant

9.3. Originalwerte

Originalwerte Hämatokrit:

Nr.	Probe t_o (%)	Probe t_1 (%)	Probe t_2 (%)
1	36	33	33
2	44	44	44
3	41	41	41
4	37	36	36
5	38	35	35
6	40	37	37
7	39	35	34
8	43	40	41
9	43	41	41
10	46	43	43
11	41	40	40
12	31	30	27
13	41	39	39
14	42	41	37
15	38	33	31
16	42	37	37

Originalwerte Plasminogen: Originalwerte Antiplasmin:

Pat. Nr.	Probe t_o (%)	Probe t_1 (%)	Probe t_2 (%)	Probe t_o (%)	Probe t_1 (%)	Probe t_2 (%)
1	125	133	132	134	118	109
2	160	153	98	136	134	128
3	111	104	94	118,5	106,5	105
4	105	104	94	136	132	103
5	78	71	32	125	116	118
6	133	122	116	125	118	116
7	92	79	79	125	109	112
8	146	126	119	151	145	138
9	138	61	83	162	140	156
10	136	102	122	150	147	153
11	123	105	100,5	106,5	100	93,5
12	62	51	115	105	92	112,5
13	111	87	118	129	77,5	130
14	115	111	106	130	122	120
15	107	109	111	130	128	110
16	138	119	105	132	130	125
17	99	82	83	127	129	125
18	148	142	145	133	133,5	125
19	118	90	82	130	128	110
20	96	78	82	136	117	118,5
21	103	92	88	117	94	67
22	274,5	296,5	210	480	473	460
23	68	108	83	121,5	108,5	116,5
24	96	110	84	113	111	118,5
25	75	98	74	148,5	143,5	150,5
26	111,5	101	82	146	142,5	150
27	101	104	93	146	147	150,5
28	122	114	113	122	117,5	108,5
29	141	120	82	131,5	115,5	117,5
30	111	113	106,5	166,5	115	113,5

Originalwerte α_1-Antitrypsin: Originalwerte Fibronectin:

Pat. Nr.	Probe t_o (IU/ml)	Probe t_1 (IU/ml)	Probe t_2 (IU/ml)	Probe t_o (µg/ml)	Probe t_1 (µg/ml)	Probe t_2 (µg/ml)
1	1,873	1,618	1,447	375	340	355
2	1,547	1,04	0,779	350	360	370
3	1,734	1,56	1,35	430	335	365
4	1,651	1,651	1,651	385	290	330
5	1,563	1,736	1,215	275	240	200
6	2,257	2,257	2,517	200	175	159
7	2,483	1,823	1,996	410	765	325
8	1,736	1,650	1,475	550	395	475
9	2,17	1,823	1,823	450	345	395
10	2,344	1,563	1,563	435	395	350
11	1,474	1,213	1,057	260	240	350
12	1,354	1,302	1,563	275	230	275
13	1,56	1,042	0,781	350	360	400
14	1,130	2,00	1,39	475	475	425
15	1,615	2,101	1,615	300	430	280
16	2,014	1,25	1,57	470	420	470
17	1,789	1,841	1,841	480	470	460
18	1,719	1,615	1,597	380	330	305
19	1,30	1,219	1,042	340	315	330
20	1,771	1,30	1,042	400	310	340
21	1,213	1,563	1,510	410	270	260
22	1,563	1,615	1,736	360	350	220
23	1,72	1,32	1,63	450	430	510
24	0,87	0,87	0,83	340	390	440
25	1,99	1,74	1,65	415	410	370
26	1,48	1,04	1,22	410	350	340
27	1,39	1,39	1,27	320	300	340
28	1,56	1,48	1,56	410	420	360
29	1,945	1,56	1,389	250	265	240
30	1,856	1,798	1,508	460	295	370

Originalwerte Faktor XIII:

Pat. Nr.	Probe t_o (%)	Probe t_1 (%)	Probe t_2 (%)
1	150	125	100
2	75	100	75
3	150	100	85
4	100	100	75
5	75	75	50
6	75	75	50
7	125	110	110
8	75	60	60
9	100	75	85
10	75	50	40
11	80	75	65
12	100	75	50
13	150	75	30
14	50	30	50
15	75	50	100
16	100	150	150
17	100	150	150
18	50	50	100
19	50	50	50
20	100	50	50
21	100	100	50
22	75	75	50
23	100	75	100
24	100	75	75
25	30	50	50
26	75	80	80
27	100	75	50
28	100	100	75
29	50	40	40
30	70	50	50

10. Literaturverzeichnis

1. Abdulla, W., Krennrich, G., Cordes, U., Krause, U. (1981) — Verhalten der sympathoadrenalen und adrenocorticalen Aktivität bei Enflurannarkose u. Operation. Anaesthesist 30, 493 - 496

2. van Ackern, K., Peter, K. (1975) — Wirkungen von Ethrane auf das cardio-vasculäre System, 30 - 44 In: Kreuscher, H.: Ethrane. Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik. F. K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York

3. Adams, A. P. (1981) — Enflurane in clinical Practice. Br. J. Anaesth. 53, 275 - 415

4. Andersson, L., Nilsson, I. M., Olow, B. (1962) — Fibrinolytic Activity in Man during Surgery, Thrombos. Diath. Haemorrh. 7, 391 - 403

5. Andersson, L.-O., Einarsson, M., Lundén, R. (1979) — Inhibitors of Proteolysis in Plasma, 305 - 308 In: Blomback & Hansen, Plasma Proteins, John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto

6. Aoki., N., Moroi, M., Tachiya, K. (1978) — Effects of α_2-Plasmin Inhibitor on Fibrin Clot Lysis. Its Comparison with α_2-Makroglobulin. Thromb. Haemost., 39

7. Baden, J. M., Egbert, B., Rice, S. A. (1980) — Enflurane has no Effect on Haemopoiesis in Mice. Br. J. Anaesth. 52, 471 - 474

8. Barnhart, M. I., Riddle, J. M. (1963) — Cellular localization of profibrinolysin (plasminogen). Blood, 21, 306

9. Barthels, M., Poliwoda, H. (1980) — Gerinnungsanalysen Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Auflage

10. Baumgartner, L., Coraim, F., Schmidt, E., Tschakaloff, Ch. (1978) — Klinische Erfahrungen mit dem modernen Inhalationsnarkotikum Enfluran. Wien. Klin. Wochenschr. 90, 7, 221 - 224

11. Beer, D., Beer, R. (1974) — Die Beeinflussung der Myokardkontraktilität und Hämodynamik unter Enfluran beim Hund, 94 In: Beer, R., Lawin, P.: Ethrane, Anästhesie u. Wiederbelebung, Bd. 84, Springer-Verlag, Heidelberg

12. Behring Diagnostika (1982) — Plasminogen, Produktinformation Behringwerke AG, Frankfurt D. 2624 - Nov. 82 (8) 16

13. Berman, M. L., Green, O. C., Calverley, R. K., Smith, N. T., Eger, E. I. (1976) — Enzyme Induction by Enflurane in Man. Anaesthesiology V 44, 496 - 500

14. Black, G. W. (1979) Enflurane.
Br. J. Anaesth. 51, 627 - 640

15. Black, G. W., Johnston, H. M. L., Scott, M. G. (1977) Clinical Impressions of Enflurane
Br. J. Anaesth. 49, 875 - 880

16. Blombäck, M. (1981) Chromogenic substrates in the laboratory diagnosis of clotting disorders, 809 - 823
In: Bloom, A. L., Thomas, D. P.: Haemostasis and Thrombosis. Churchill-Livingstone, Edinburg-London-Melbourne-New York

17. de Boer, A. C., van Riel, L. A. M., den Ottolander, G. J. H. (1979) Measurement of AT III, α_2-Makroglobulin and α_1-Antitrypsin in patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism.
Thromb. Res. 15, 17 - 25

18. Botty, C., Brown, B., Stanley, V., Stephen, C. R. (1968) Clinical Experiences with Compound 347. A halogenated Anesthetic Agent.
Anesth. Analg. Curr. Res. 47, 499 - 505

19. Brown, B. R., Crout, J. R. (1971) A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility.
Anesthesiology 34, 236

20. Cascorbi, H. F., Blake, D. A., Helrich, M. (1970) Differences in the biotransformation of halothan in man.
Anesthesiology 32, 119 - 123

21. Chase, R. E., Holaday, D. A., Fiserova-Bergerova, V., Saidman, L. J., Mack, F. E. (1971) Biotransformation of Ethrane in man. Anesthesiology 35, 262 - 267

22. Clemmensen, I. (1984) Significance of Plasma Fibronectin. Haematologia 17, 101 - 106

23. Collen, D., de Maeyer, L. (1975) Molecular Biology of Human Plasminogen: I. Physicochemical Properties and Microheterogeneity. Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 34, 396 - 402

24. Collen, D., Verstreate, M. (1975) Molecular Biology of Human Plaminogen: II. Metabolism in Physiological and some Pathological Conditions in Man. Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.) 34, 403 - 408

25. Collen, B., Wiman, B. (1978) The fast acting plasmin inhitor of human plasma. Blood 51, 563

26. Collen, D., Verstraete, M. (1979) α_2-Antiplasmin consumption and Fibrinogen breakdown during Thrombolytic Therapy. Thromb. Res. 14, 631 - 639

27. Collen, D. (1980) On the regulation and control of fibrinolysis. Thromb. Haemost. 43, 77 - 89

28. Corall, J. M., Knights, K. M., Strunin, L. (1977) Enflurane (Ethrane) Anesthesia in man. Br. J. Anaesth. 49, 881 - 885

29. Cousins, M. J., Greenstein, L. R., Hitt, B. A., Mazze, R. I. (1976) Metabolism and renal effects of enflurane in man. Anesthesiology 44, 44

30. Davidson, J. F., Walker, I. D. (1981) Assessment of the Fibrinolytic System, 796 - 807 In: Bloom, A. L., Thomas, D. P.: Haemostasis and Thrombosis. Churchill Livingstone, Edinburg-London-Melbourne-New York

31. Davis, R. D., Picoff, R. C. (1969) Low Plasminogen-Levels and Liver Disease. Am. J. Clin. Pathol. 52, 661

32. Deno, D. C., McCafferty, M. H., Saba, T. M., Blumenstock, F. A. (1984) Mechanism of Acute Depletion of Plasma Fibronectin Following Thermal Injury in Rats. J. Clin. Invest., 73, 20 - 34

33. Devoghel, J. C., Piret, R. (1974) Clinical evaluation of Enflurane (Ethrane^{R}) in general surgery. Acta Anaesthesiol. Belg. 25, 39 - 54

34. Divlansky, A., Britten, A. F. H., Loewy, A. G. (1970) Factor XIII assay by an isotope method. 1. F. XIII (transamidase) in plasma, serum, leucocytes, erythrocytes, and platelets and evaluation of screening tests of clot solubility. Brit. J. Haematol. 18, 399

35. Dobkin, A. B., Heinrich, R. G., Israel, J. S., Levy, A. A., Neville, J. F., Ounkasem, K. (1968) Clinical and Laboratory Evaluation of a New Inhalation Agent: Compound 347. Anaesthesiology 29, 275 - 887

36. Dobkin, A. B., Nishioka, K., Gengaje, D. B., Kim, D. S., Evers, W., Israel, J. S. (1969) Ethrane (Compound 347) Anaesthesia: A clinical and laboratory Review of 700 cases. Anesth. Analg. Curr. Res. 48, 477 - 494

37. Ducker, F., Jung, E., Shmerling, D. H. (1960) A hitherto undiscribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. Thrombos. Diath. Haemorrh. 5, 179

38. van Dyke, R. A. (1973) Biotransformation of volatile anaesthetics with special emphasis on the role of metabolism in the toxicity of anaesthetics. Can. Anaesth. Soc. J. 20, 21

39. Dykes, M. H. M., Linde, H. W. (1973) Enflurane: A new Halogenated Inhalational Anesthetic. Jama 225, 986 - 987

40. Dykes, M. H. M., Linde, H. W. (1973) Evaluation of a General Anesthetic - Enflurane. Jama 225, 989 - 990

41. Eger, E. J., Calverley, R. K., Smith, N. T. (1976) Changes in Blood Chemistries Following Prolonged Enflurane Anesthesia. Anesth. Analg. Curr. Res. 55, 547 - 549

42. Egilmez, A., Dobkin, A. B. (1972) Enflurane (Ethrane, Compound 347) in man. A clinical evaluation. Anaesthesia 27, 171 - 178

43. Eriksen, H. O., Molke-Jensen, F., Clemmensen, I. (1984) Plasma Fibronectin Concentration in Patients Admittet to Intensive Care Unit. Haematologia 17, 93 - 100

44. Eriksen, H. O., Clemmensen, I., Hansen, M. S., Ibsen, K. K. (1982) Plasma fibronectin concentration in normal subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 42, 291

45. Fiserova-Bergerova, V., (1973) Changes in fluride content in bone. An index of drug defluorination in vivo. Anesthesiology 38, 345

46. Foitzik, H. (1974) First European Symposium on Modern Anesthetic Agents Ethrane. Anaesthesist 23, 238 - 240

47. Fritz, H., Wunderer, G., Kummer, K., Heimburger, N., Werle, E. (1972) α_1-Antitrypsin and C1-Inaktivator: Progressiv-Inhibitoren für Serum-Kallikrein von Mensch und Schwein. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 906

48. Gallimore, M. J. (1983) Das Plasma-Kallikrein-System und Antithrombin III, 17 - 26. In: Köstering, H.: Antithrombin III, Schattauer Verlag Stuttgart-New York

49. Gans, H., Tan, B. H. (1967) α_1-Antitrypsin, an inhibitor for thrombin and plasmin. Clin. Chim. Acta. 17, 111

50. Gion, H., Saidman, L. J. (1971) The Minimum Alveolar Concentration of Enflurane in Man. Anaesthesiology V35, 361 - 364

51. Göthert, M. (1975) Pharmakologie des Enflurane, 1 - 20 In: Kreuscher, H.: Ethrane. Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik. Schattauer Verlag Stuttgart-New York

52. Göthert, M. (1976) Zur Pharmakologie von Enfluran. Pharmakokinetik, 1 - 9 In: Bruckner, J. B.: Inhalationsanaesthesie mit Ethrane. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

53. Göthert, M., Wendt, J. (1977) Inhibition of Adrenal Medullary Catecholamine Secretion by Enflurane. Anaesthesiology 46, 400 - 403

54. Göthert, M. (1982) — Einfluß von Inhalationsanaesthetika auf das autonome Nervensystem, 101 - 112 In: Peter, K. u. Jesch, F.: Inhalationsanästhesie heute und morgen. Springer-Verlag

55. Griffiths, N. J., Woodford, M., Irving, M. H. (1977) — Alteration in Fibrinolytic capacity after operation. Lancet 24, 635 - 637

56. Habal, F. M., Burrowes, C. E., Movat, H. Z. (1976) — Generation of Kinin by Plasma Kallikrein and Plasmin and the Effect of α_1-Antitrypsin and Antithrombin III on the Kininogenases, 23 - 36 In: Sicuteri, F., Black, N., Haberland, G. L.: Advances in experimental medicine and biologes, Vol. 70, "Kinins". Pharmacodynamics and Biological Roles, Plenum Press - New York-London

57. von Hahn, U., Foitzik, H., Lawin, P. (1974) — Wirkung von Ethrane auf die Blutgerinnung. Prakt. Anästh. 9, 107 - 108, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart

58. Hanquet, M. (1974) — Die allgemeinen Eigenschaften von Ethrane. Prakt. Anästh. 9, 79 - 87

59. Harpel, P. C. (1982) Blood Proteolytic Enzyme Inhibitors: Their Role in Modulating Blood Coagulation and Fibrinolytic Enzyme Pathway, 738 - 747
In: Colman, R. W., Hirsch, J., Marder, V., Salzmann, E. W.: Hemostasis and Thrombosis; Basic Principles and clinical Practice.
J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto

60. Harpel, P. C., Cooper, N. R. (1975) Studies on Human Plasma C-1-Inactivator - Enzyme Interactions with C1s, Plasmin and Trypsin.
J. Clin. Invest. 55, 593 - 604

61. Harpel, P. C. (1977) Plasmin inhibitor interactions. The effectiveness of α_2-Plasmin inhibitor in the presence of α_2-Macroglobulin.
J. Exp. Med. 146, 1033 - 1040

62. Heiberg, J. K., Wiberg-Jorgensen, F., Skovsted, P. (1978) Heart rate changes caused by enflurane and halothane anesthesia in man.
Acta. Anaesthesiol. Scand. (Suppl.) 67, 59

63. Heimburger, N., Haupt, H. (1966) Zur Spezifität der Antiproteinasen des Humanplasmas für Elastase.
Klin. Wochenschr. 44, 1196 - 1199

64. Hennes, H. H., Lapsit, H. (1976) Ethrane in der Gynäkologie, 161 - 167 In: Bruckner, J. B.: Inhalationsanästhesie mit Ethrane. Springer-Verlag

65. Hermann, G., Vieth, U. C. (1980) Proteinasen und Proteinasen-inhibitoren bei der Krebskrankheit. Diagnostik 13, 316 - 319

66. Highsmith, R. F., Kline, D. L. (1971) Kidney: primary source of plasminogen after acute depletion in the cat. Science, 174, 141

67. Högstorp, H., Jakobsson, H., Carlin, G. (1981) Studies on α_2-Antiplasmin in the rat. Thromb. Res. 21, 247 - 253

68. Hörmann, H. (1982) Fibronectin - Mediator between Cells and Connective Tissue. Klin. Wochenschr. 60, 1265 - 1277

69. Hoffmann, M. L., van den Broek, W. G. M., Jansen, A. P. (1976) Automated Determination of the Antitrypsin Activity of Serum. Clin. Chim. Acta. 71, 251 - 259

70. Holaday, D. A., Rudofsky, S., Treuhaft, D. R. (1970) The metabolic degradation of methoxyflurane in man. Anesthesiology 33, 579

71. Hoylaerts, M., Rijken, D. C., Lijnen, H. R., Collen, D. (1982) Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. Biol. Chem. 257, 2912 - 2919

72. Jaffe, E. A., Mosher, D. F. (1978) Synthesis of fibronectin by cultured human endothelial cells. J. Exp. Med. 147, 1779

73. Jensen, B. H., Ruhwald, H., Berthlesen, P., Brochner-Mortensen, J. (1978) Glomerular filtration rate during enflurane anesthesia. Acta Anaesthesiol. Scand., 22, 13

74. Johnston, R. R., Eger, E. I., Wilson, C. (1976) A comparative Interaction of Epinephrine with Enflurane, Isoflurane and Halothane in Man. Anesth. Analg. Curr. Res. 55, 709 - 712

75. Kaplan, A. P., Castellino, F. J., Collen, D., Wiman, B., Taylor, F. B. (1978) Molecular Mechanism of Fibrinolysis in Man. Thromb. Haemost. (Stuttg.) 39, 263 - 283

76. Kaplan, J. E., Snedeker, P. W. (1980) Maintenance of Fibrin solubility by plasma fibronectin. J. Lab. Clin. Med. 96, 1054 - 1061

77. Kisiel, W., Fujikawa, K. (1983) Enzymological Aspects of Blood Coagulation. Behring Inst. Mitt., No. 73, 29 - 42

78. Kluft, C., Vellenga, E., Brommer, E. J. P., Wijngaards, G. (1982) — A familial Hemorrhagic Diathesis in a Dutch Family: An Inherited Deficiency of α_2-Antiplasmin. Blood 59, 1169 - 1180

79. Knight, M. T. N., Dawson, R., Melrose, D. G. (1977) — Fibrinolytic Response to Surgery. Lancet 20, 370 - 373

80. Krantz, J. C. (1964) — Unveröffentlichte Befunde. Ohio Medical Products

81. Kueppers, F. (1971) — Alpha-1-Antitrypsin: Physiology, Genetics and Pathology. Humangenetik 11, 177 - 189 Springer-Verlag

82. Lanser, M. E., Saba, T. M., Scovill, W. A. (1980) — Opsonic glycoprotein (plasma fibronectin) levels after burn injury. Ann. surg. 192, 776 - 782

83. Lanser, M. E., Saba, T. M. (1982) — Opsonic Fibronectin Deficiency and Sepsis. Ann. Surg. 195, 340 - 345

84. Lebowitz, M. H., Blitt, C. D., Dillon, J. B. (1970) — Clinical Investigation of Compound 347. Anesth. Analg. Curr. Res. 49, 1 - 10

85. Lijnen, H. R. (1983) — Extrinsic Plasminogen Activator: A new Principle in Fibrinolysis. Behring Inst. Mitt., No. 73, 43 - 55

86. Linde, H. W., Lamb, V. E., Quimby, C. W., Homi, J., Eckenhoff, J. E. (1970) The Search for Better Anesthetic Agents: Clinical Investigation of Ethrane. Anaesthesiology 32, 555 - 559

87. Loew, G., Metulsky, H., Trudell, J. R., Cohen, E. N., Hjelmeland, L. (1974) Quantum chemical studies of the metabolism of inhalation anesthetics methoxyflurane, enflurane and isoflurane. Mol. Pharmacol. 10, 406

88. Lorand, L., Losowsky, M. S., Miloszewski, K. J. M., (1980) Human Factor XIII: Fibrin-Stabilizing Factor, 245 - 290. In: Spaet, T. H.: Progress in Haemostasis and Thrombosis, Vol. 5: Grune & Stratton, New York, London, Toronto

89. Lundén, R. (1979) Additional Coagulation Factors, 287 - 288. In: Blombäck and Hansen: Plasma Proteins. J. Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto

90. Macfarlane, R. G., Biggs, R. (1946) Observations on fibrinolysis. Spontaneous activity associated with surgical operations, trauma, etc. Lancet II, 862

91. Mandel, E. E., Gerhold, W. M. (1969) Plasma fibrin-stabilizing factor: aquired deficiency in various deseases. Am. J. Clin. Pathol. 52, 547 - 556

92. Matsuda, M., Yamanaka, T., Matsuda, A. (1982) Distribution of fibronectin in plasma and liver diseases. Clin. Chim. Acta 118, 191 - 199

93. Matthias, F. R. (1985) Blutgerinnungsstörungen, 1 - 18 Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

94. McDonagh, J., McDonagh, R. P., Delôge, J. M., Wagner, R. H. (1969) Factor XIII in human plasma and platelets. J. Clin. Invest. 48, 940

95. McDowell, S. A., Hall, K. D., Stephen, C. R. (1968) Difluoromethyl 1,1,2-Trifluoro-2-Chloroethyl Ether: Experiments on Dogs with a New Inhalational Anaesthetic Agent. Br. J. Anaesth. 40, 511 - 516

96. Meyer-Bertenrath, J. G., (1980) Blutgerinnung und Fibrinolyse 5. Auflage, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln

97. Miles, L. A., Plow, E. F., Donnelly, K. J., Hougie, C., Griffin, J. H. (1982) A bleeding disorder due to deficiency of α_2-Antiplasmin. Blood 59, 1246 - 1251

98. Moroi, M., Aoki, N. (1976) Isolation and characterization of α_2-plasmin inhibitor from human plasma. A novel proteinase inhibitor which inhibits activator-induced clot lysis. J. Biol. Chem. 251, 209

100. Mosher, D. F. (1975) Crosslinking of cold-insoluble globulin by fibrin-stabilizing factor. J. Biol. Chem. 250, 6614 - 6621

101. Mosher, D. F., Williams, E. M. (1978) Fibronectin concentration is decreased in plasma of severely ill patients with disseminated intravascular coagulation. J. Lab. Clin. Med., 91, 729 - 735

102. Mosher, D. F. (1980) Fibronectin, 111 - 151 In: Spaet, T. H.: Progress in Haemostasis and Thrombosis. Grune & Stratton, New York, London, Toronto, Vol. 5

103. Mosher, D. F., Furcht, L. T., Wendelschafter-Crabb, G. (1980) Platelets, fibronectin and collagen, 283 - 289 In: Mann & Taylor: The Regulation of Coagulation. Elsevier North Holland NC

104. Mosher, D. F. (1982) Fibronectin - Relevance to Hemostasis and Thrombosis, 174 - 183. In: Colman, R. W., Hirsch, J., Marder, V. J., Salzmann, E. W.: Hemostasis and Thrombosis. Basic, Principles and Clinical Practice. J. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto

105. Mosher, D. F. (1984) Physiology of Fibronectin. Annu. Rev. Med. 35, 561 - 575

106. Müller, K. H. (1975) Narkose und Blutgerinnung. Dr. Alfred Hüthig Verlag Heidelberg

107. Müllertz, S. (1979) Role of α_2-Makroglobulin as an Inhibitor of Fibrinolysis, 243 - 245. In: Collen, D., Wiman, B., Verstraete, M.: The Physiological Inhibitors of Blood Coagulation and Fibrinolysis. Elsevier - North Holland Biomed. Press.

108. Owens, M. R., Cimino, C. D. (1982) Synthesis of fibronectin by the isolated perfused rat liver. Blood 59, 1305 - 1309

109. Oyama, T., Takiguchi, M., Nagayama, M., Maki, M. (1975) The coagulation-fibrinolysis system in man during ethrane anaesthesia and surgery. Can. Anaesth. Soc. J. 3, 349 - 357

110. Pison, J., Boyan, C. P., Cliffton, E. E. (1965) Fibrinolytic Activity in Patients during Operation. Jama 191, 1026 - 1027

111. Prys-Roberts, C. (1977) Editorial. New wine in old bottles. Brit. J. Anaesth. 49, 845 - 846

112. Rasche, H. (1975) Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung. Klin. Wochenschr. 53, 1137 - 1145

113. Referowska, M. (1975) Changes in some blood clotting and fibrinolysis factors during anaesthesia with Neuroleptanalgesie agents. Anaesth. Resus. Inten. Therap. 3, 141 - 146

114. Reichert, R., Hochstrasser, K., Hochgesand, K. (1974) Proteolyse und obstruktives Lungenemphysem. Münch. med. Wschr. 116, 173 - 176

115. Rietbrock, I. (1974) Tierexperimentelle Untersuchungen der Leberfunktion unter Ethrane und Halothan. Prakt. Anaesth. 9, 98

116. Rietbrock, I. (1975) Biotransformation von Inhalationsanaesthetika und ihre Bedeutung für klinische Nebenwirkungen. Anaesthesist 24, 381 - 391

117. Rimon, A., Shamash, Y., Shapiro, B. (1966) The plasmin inhibitor of human plasma. J. Biol. Chem. 241, 5102

118. Robbins, B. M. (1946) Preliminary Studies of Anesthetic Activity of Fluorinated Hydrocarbons. J. Pharmacol. Exp. Ther. 86, 197 - 204

119. Robbins, K. C. (1982) The Plasminogen-Plasmin, 623 - 639. In: Colman, R. W., Hirsch, J., Marder, V. J., Salzmann, E. W.: Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice. H. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto

120. Roth, S. L., Havemann, K., Martini, G. A., Benkmann, H.-G., Goedde, H. W., Gramse, M., Hillig, U. (1980) Pränataler Ausschluß eines α_1-Antitrypsinmangels. Klin. Wochenschr. 58, 617 - 624 Springer Verlag

121. Rubli, E., Büssard, S., Frei, E., Lundsgaard-Hansen, P., Pappova, E. (1983) Plasma Fibronectin and Associated Variables in Surgical Intensive Care Patients. Ann. Surg. 197, 310 - 316

122. Rudo, F. G., Krantz, J. C. (1974) Anaesthetic Molecules. Br. J. Anaesth. 46, 181 - 189

123. Rügheimer, E., Himmler, J., Greiner, K. (1974) Einfluß von Ethrane auf die Atmung. Prakt. Anästh. 9, 87 - 92

124. Saba, T. M., Jaffe, E. (1980) Plasma Fibronectin (Opsonic Glycoprotein): Its Synthesis by Vascular Endothelial Cells and Role in Cardiopulmonary Integrity after Trauma as Related to Reticuloendothelial Function. Am. J. Med. 68, 577 - 594

125. Saito, H., Goldsmith, G. H., Moroi, M., Aoki, N. (1979) Inhibitory spectrum of α_2-plasmin inhibitor. Proc. Nat'l Acad. Sci. 76, 2013

126. Sakata, Y., Aoki, N. (1980) Cross-Linking of α_2-Plasmin Inhibitor to Fibrin by Fibrin-stabilizing Factor (F. XIII). J. Clin. Invest. 65, 290 - 297

127. Schuh, F. T. (1974) Enflurane - Pharmakologie und klinische Aspekte eines neuen Inhalationsnarkotikums. Anaesthesist 23, 273 - 280

128. Schulten, B. Diss. Tübingen, unveröffentlicht

129. Schultze, H. E., Heide, K., Haupt, H. (1962) Alpha-1-Antitrypsin aus Humanserum. Klin. Wochenschr. 40, 427 - 429

130. Schwarz, H. P., Luger, A., Graf, H., Stummvoll, H. K., Aiginger, P. (1982) Fibronectin and Venostasis. Thromb. Haemost. (Stuttg.) 48, 345

131. Sherman, L. A., Lee, J. (1982) Fibronectin: Blood Tournover in Normal Animals and During Intravascularer Coagulation. Blood 60, 558 - 563

132. Shimosato, S., Sugai, N., Iwatsuku, N., Etsten, B. E. (1969) The Effect of Ethrane on Cardiac Muscle Mechanics. Anesthesiology 30, 513

133. Silbernagl., S., Despopoulos, A. (1979) Taschenatlas der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart

134. Simpson, J. Y. (1847) On a new anaesthetic agent, more efficient than sulphuric ether. Lancet 2, 549 - 550

135. Simpson, P. J., Radford, S. G., Forster, S. J., Coooper, G. M., Hughes, A. O. (1982) The fibrinolytic effects of anaesthesia. Anaesthesia 37, 3 - 8

136. Snyder, E. L., Barash, P. G., Mosher, D. F., Walter, S. (1983) Plasma fibronectin level and clinical status in cardiac surgery patients. J. Lab. Clin. Med. 102, 881 - 889

137. Stathakis, N. E., Fountas, A., Tsianos, E. (1981) Plasma Fibronectin in normal subjects and in various disease states. J. Clin. Pathol. 34, 504 - 508

138. Tomko, M. Diss. Tübingen, unveröffentlicht

139. Torri, G., Damia, G., Fabiani, L., Forva, G. (1972) Uptake and Elimination of Enflurane in Man. Br. J. Anesth. 44, 789 - 794

140. Travis, J., Salvesen, G. (1983) Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors. Behring Inst. Mittl., No. 73, 56 - 65

141. Verheijen, J. H., Rijken, D. C., Chang, G.T., Preston, F. E., Kluft, C. (1984) Modulation of Rapid Plasminogen Activator Inhibitor in Plasma Stanozolol. Thromb. Haemost. (Stuttg.), 51, 396 - 397

142. Virtue, R. W., Lund, L. D., Phelps, M., Vogel, J. H. K., Beckwitt, H., Heron, M. (1966) Difluormethyl-1, 1,2-trifluoro-2-chlorethyl-ether as an anesthetic agent. Results with dogs, and a preliminary note on observations with man. Can. Anaesth. Soc. J. 13, 233 - 241

143. Wallén, P. (197) Plasminogen and Fibrinolysis, 289 - 304 In: Blombäck and Hansen: Plasma Proteins. John Wiley & Sons, Chichester-New York-Brisbane-Toronto

144. Walls, W. D., Losowsky, M. S. (1969) Plasma fibrin stabilizing factor (FSF) activity in normal subjects and patients with chronic liver disease. Thrombos. Diath. Haemorrh. 21, 134 - 143

145. Weiss, Ch. (1983) Funktionen des Blutes, 362 - 390. In: Schmidt, R. F. und Thews, G.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 21. Aufl.

146. Wiman, B., Collen, D. (1977) Purification and characterization of human antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor in plasma. Eur. J. Biochem. 78, 18

147. Wiman, B., Wallén, P. (1977) A specific interaction between plasminogen and fibrin. A physiological role of the lysine binding site in plasminogen. Thromb. Res. 10, 213 - 222

148. Wiman, B. (1978) Biochemistry of the plasminogen to plasmin conversion, 47 - 60. In: Gaffney, P. J. & Balkuv-Klutin, S.: Fibrinolysis. Current Fundamental and Clinical Aspects. Academic Press, London

149. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J. (1981) Blood Coagulation in Clinical Hematology. 8. Auflage, Lea & Febiger, Philadelphia

150. Zazgornik, J.,
Kopsa, H.,
Schmidt, P.,
Pils, P.,
Balcke, P.,
Hysek, H.,
Deutsch, E. (1980)

Konzentration von α_1-Antitrypsin im Serum dialysierter und nierentransplantierter Patienten.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem.,
18, 241 - 244

Lebenslauf

Am 17. April 1954 wurde ich, Gerda Krauß, als Tochter des Wilhelm Krauß und seiner Ehefrau Else, geb. Dengler, in Wildberg-Sulz geboren.

Dort besuchte ich auch die Grundschule, später wechselte ich auf das Gymnasium nach Herrenberg.

Nach der Mittleren Reife begann ich eine Ausbildung zur Zahnarzthelferin. Nach Abschluß der Helferinnenprüfung 1973 besuchte ich das Kolleg in Sindelfingen, wo ich 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Nach längerer Wartezeit konnte ich 1979 in Tübingen mit dem Studium der Zahnheilkunde beginnen. Hier bestand ich am 12. 12. 1984 das Staatsexamen und erhielt meine Approbation.

Seit April 1985 bin ich in einer Praxis in Eßlingen als Assistentin tätig.

Druck Köhler Tübingen